Postverlagsort Berlin

41 B
598

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

VEREINIGT MIT

ARCHIV FÜR AUGENHEILKUNDE

(KNAPP-SCHWEIGGER-HESS)

HERAUSGEGEBEN VON

E. ENGELKING
HEIDELBERG

H. K. MÜLLER
BONN

E. SCHRECK
ERLANGEN

162. BAND, 4. HEFT

MIT 53 TEXTABBILDUNGEN

(ABGESCHLOSSEN AM 27. OKTOBER 1960)

BOSTON
DEC 15 1960
MEDICAL LIBRARY

SPRINGER-VERLAG / BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG
J. F. BERGMANN · MÜNCHEN
1960

Albrecht v. Graefes
Arch. Ophthal.

Preis DM 29.80

Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie

vereinigt (seit 1938) mit

Archiv für Augenheilkunde

Begründet 1854 von *Albrecht v. Graefe*, ab Band 1, 2. Abteilung bis Band 16 (1870) herausgegeben von *A. v. Graefe, F. Arlt* und *F. C. Donders*, ab Band 17 (1871) unter dem Titel „Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie" bis Band 32 herausgegeben von *F. Arlt, F. C. Donders, Th. Leber*, später von *H. Sattler, H. Snellen, A. Wagenmann, E. Fuchs, E. v. Hippel, W. Löhlein, E. Hertel, K. Wessely* u. a.

Band 1, Berlin 1854/55, Verlag von P. Jeanrenaud (A. Förstnersche Buchhandlung), Band 2 bis 33/1 (1855—1887) Berlin, Verlag von H. Peters, Band 33/2—91 (1916) Leipzig, Wilhelm Engelmann, Band 92 u. ff. Berlin, Springer-Verlag.

Das „Archiv für Augenheilkunde", begründet 1870 von *H. Knapp, S. Moos, L. Mauthner*, erschien bis Band 7 als „Archiv für Augen- und Ohrenheilkunde", davon Band 1—3/1 Karlsruhe, C. F. Müllersche Hofbuchhandlung, ab Band 3/2 bis Band 110 (1937) herausgegeben von *H. Knapp, J. Hirschberg, C. Schweigger, C. Hess, K. Wessely, E. Hertel, W. Löhlein* u. a. Wiesbaden, später München, Bergmann.

„Albrecht von Graefes Archiv für Ophthalmologie", vereinigt (seit 1938) mit *„Archiv für Augenheilkunde"*, erscheint zur Ermöglichung rascher Veröffentlichung zwanglos in einzeln berechneten Heften, die zu Bänden vereinigt werden.

Manuskriptsendungen und Mitteilungen in redaktionellen Angelegenheiten werden erbeten an

Herrn Prof. Dr. E. Engelking, Heidelberg, Kapellenweg 22.

Die *Manuskripte* sind *nur einseitig beschrieben* und *druckfertig* einzuliefern, so daß Zusätze oder größere sachliche Korrekturen nach erfolgtem Satz vermieden werden. Die *Zeichnungen* für Tafeln und Textabbildungen werden auf *besonderen* Blättern erbeten, auch wolle man beachten, daß für eine getreue und saubere Wiedergabe gute Vorlagen unerläßlich sind.

Der Autor erhält einen Unkostenersatz von DM 20.— für den 16seitigen Druckbogen, jedoch im Höchstfalle DM 40.— für eine Arbeit.

Die Mitarbeiter erhalten von ihrer Arbeit zusammen 40 Sonderdrucke unentgeltlich.

Grundsätzlich dürfen nur Arbeiten eingereicht werden, die vorher weder im Inland noch im Ausland veröffentlicht worden sind. Der Autor verpflichtet sich, sie auch nachträglich nicht an anderer Stelle zu publizieren. Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der fotomechanischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über. Jedoch wird gewerblichen Unternehmen für den innerbetrieblichen Gebrauch nach Maßgabe des zwischen dem Börsenverein des Deutschen Buchhandels e. V. und dem Bundesverband der Deutschen Industrie abgeschlossenen Rahmenabkommens die Anfertigung einer fotomechanischen Vervielfältigung gestattet. Wenn für diese Zeitschrift kein Pauschalabkommen mit dem Verlag vereinbart worden ist, ist eine Wertmarke im Betrage von DM 0.30 pro Seite zu verwenden. *Der Verlag läßt diese Beträge den Autorenverbänden zufließen.*

Springer-Verlag

Heidelberg, Neuenheimer Landstraße 28—30
Fernsprecher 2 79 01

Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3
Fernsprecher 83 03 01

J. F. Bergmann

München 27, Trogerstr. 56
Fernsprecher 44 05 35

---

162. Band — **Inhaltsverzeichnis** — 4. Heft

Seite

Hockwin, O., Untersuchung des Phosphatstoffwechsels von Augenlinsen mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie. Mit 1 Textabbildung . . 339

Kleifeld, O., und O. Hockwin, Die Bedeutung des Sauerstoffes für den Stoffwechsel der Linse 346

Tapasztó, I., Über den Nachweis der Mucopolysaccharide in der Linse des Auges. Mit 4 Textabbildungen 350

Küper, J., und W. Müller-Limmroth, Elektroretinogramm und Adaptationsfähigkeit bei der Retinitis pigmentosa — mit einem Beitrag zur Theorie des ausgelöschten ERG. Mit 6 Textabbildungen 359

Lund, O.-E., Histologische und morphogenetische Untersuchungen an Auge und Hirn bei Phakomatosen. Mit 18 Textabbildungen. 369

Mackensen, G., und J. Schumacher, Die Geschwindigkeit der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus. Mit 17 Textabbildungen 400

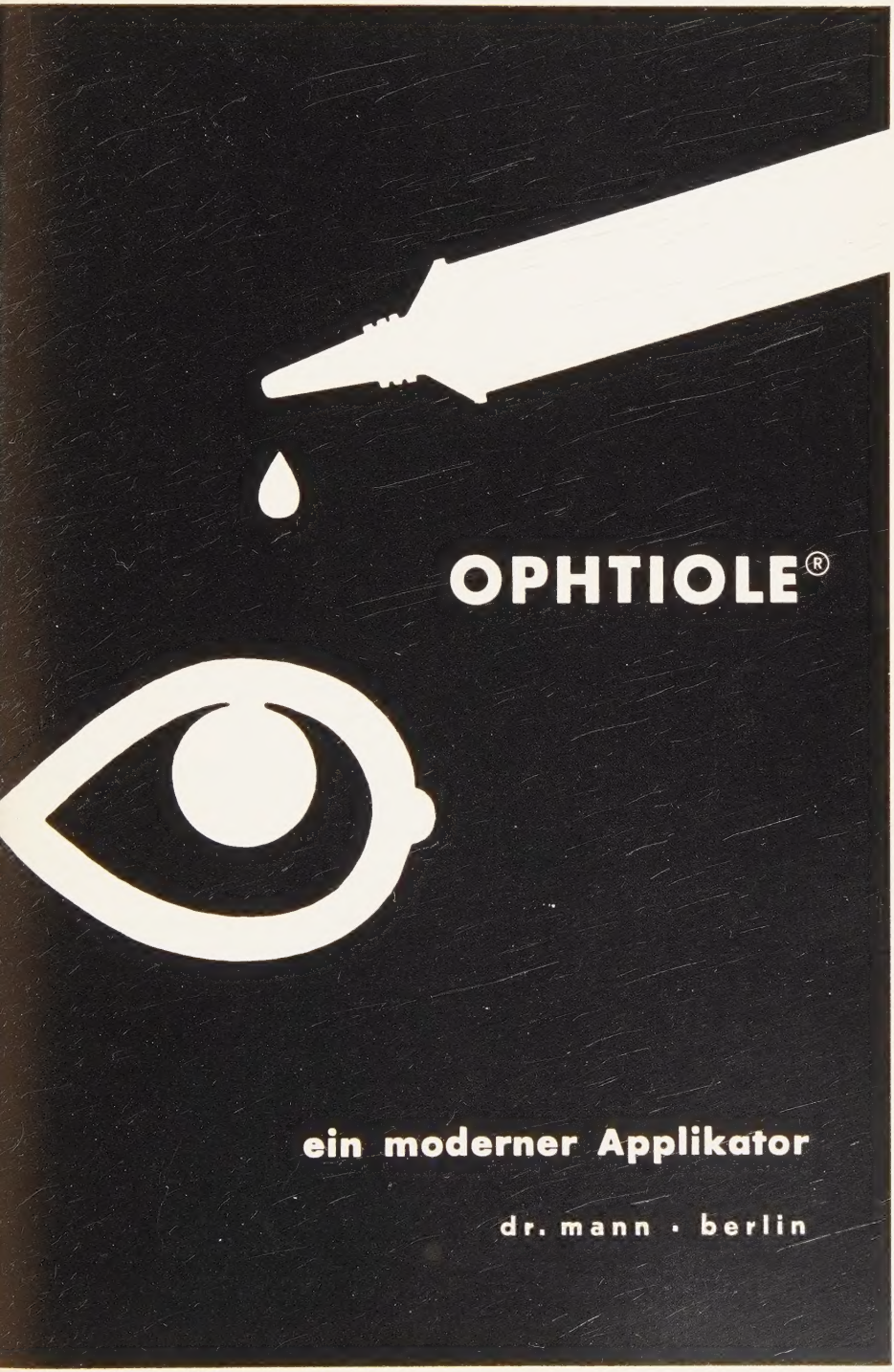
Widder, W., Hyaluronsäure als Glaskörperimplantat bei Netzhautablösung. Experimentelle Grundlagen. Mit 1 Textabbildung. 416

Funder, W., Die Beeinflussung experimenteller Hornhautnekrosen durch lokale Anwendung von Vitamin A und Panthenol. Mit 4 Textabbildungen 430

Münich, W., Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von β-Strahlen auf die Aufnahme von P^{32} in die Hornhautgewebe des Kaninchens und seinen Einbau in säurelösliche Phosphorfraktionen, insbesondere Adenosintriphosphat (ATP) und Adenosindiphosphat (ADP) 440

Busse-Grawitz, P., Orientierende Versuche über den Chemismus der Entzündungsfaktoren („Abbaufaktor") in der Tränenflüssigkeit. Mit 2 Textabbildungen 447

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, daß solche Namen im Sinn der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.


OPHTIOLE®
ein moderner Applikator
dr. mann · berlin

Vor kurzem erschien:

Kurze Übersichtstabelle zur Geschichte der Medizin

Von Ludwig Aschoff †, Freiburg i. Br., und Paul Diepgen, Mainz,

Siebente, neubearbeitete Auflage von Paul Diepgen, Mainz, und Heinz Goerke, Berlin

VI, 85 Seiten Gr.-8°. 1960. Steif geheftet DM 10,50; Ganzleinen DM 13,50

INHALTSÜBERSICHT

Primitive Medizin · Heilkunde der alten Kulturvölker: Sumerer, Babylonier, Assyrer. Ägypten. Altjüdische Medizin. Medizin der alten Perser. Altindien. Altchina. Japan. Kulturvölker Altamerikas. Griechen. Römer. Heilkunde im germanisch-keltischen Altertum · Heilkunde des Mittelalters: Heilkunde im byzantinischen Kulturkreis. Arabische Heilkunde. Abendland · Neue Zeit: Erste naturwissenschaftliche Periode der modernen Medizin. Von Vesal bis zum Ausgang der Iatrochemie und Iatrophysik (1500—1700). Zeitalter starken Einflusses der Philosophie auf die Medizin (1700—1830). Zweite naturwissenschaftliche Periode der modernen Medizin (1838—1918). Von der Begründung der Zellenlehre bis zum Sieg des Konstitutionsgedankens · Neueste Zeit (1918—1950) · Personen- und Ortsverzeichnis · Sachverzeichnis.

ZUR INFORMATION

Die 7. Auflage der bekannten Geschichtstabelle erscheint in völlig neuem Gewande und im Umfang wesentlich dadurch erweitert, daß die wichtigsten Daten der historischen Entwicklung der Medizin bis zur Mitte des 20. Jahrhunderts fortgeführt wurden. Ferner wurden die biographischen Angaben möglichst durch Zusatz der Geburts- und Sterbedaten vervollständigt und zahlreiche Ergänzungen eingefügt.
Leitmotiv bleibt das Bestreben, dem Studierenden der Medizin, dem Arzt und Forscher eine Übersicht über den Wandel der Grundlagen des ärztlichen Denkens zu geben, damit sie die Medizingeschichte zur Gegenwart in lebendige Beziehung setzen können. Neu einbezogen wurden die Zahnheilkunde sowie die ärztlichen Standesprobleme in Deutschland. Darüber hinaus wurde die Mitwirkung der Ärzte an den allgemeinen Zeitfragen berücksichtigt.

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

Vor kurzem erschien:

Die zahlenmäßige Entwicklung des Hochschulbesuches in den letzten fünfzig Jahren

Von Dr. rer. pol. CÄCILIE QUETSCH,
Siemens-Schuckertwerke AG

Mit 11 Bildern und 15 Tabellen.
VIII, 56 Seiten Gr.-8°. 1960.
Steif geheftet DM 7,50

INHALTSÜBERSICHT

Einleitung · Der Hochschulbesuch seit dem Studienjahr 1908/09 bis 1957/58 · Die wichtigsten Einflüsse auf den Hochschulbesuch · Die zukünftige Entwicklung · Tabellen · Schrifttumsverzeichnis.

Springer-Verlag
Berlin · Göttingen · Heidelberg

Elektrophysiologie des Gesichtssinns

Theorie und Praxis der Elektroretinographie

Von Dr. med. WOLF MÜLLER-LIMMROTH, Dozent für Physiologie an der Universität Münster (Westf.). Mit einem Geleitwort von Professor Dr. med. E. SCHÜTZ, Direktor des Physiologischen Instituts der Universität Münster (Westf.)

Mit 94 Abbildungen in 110 Einzeldarstellungen. VII, 331 Seiten Gr.-8°. 1959. DM 59,—

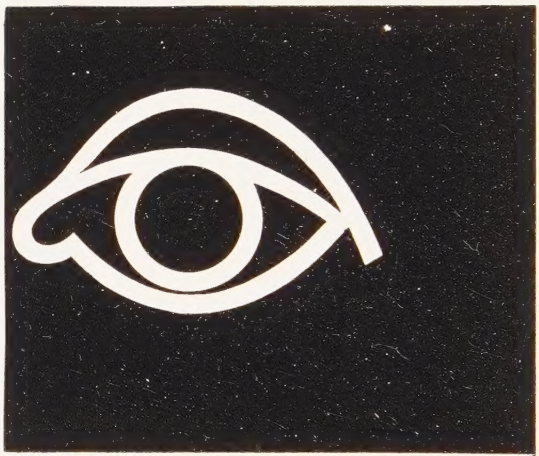
AUS DEN BESPRECHUNGEN

„Seit der Zusammenfassung von SCHÄFER haben 20 Jahre stürmischer Entwicklung dieses Forschungszweiges eine kaum übersehbare Fülle von Ergebnissen gezeitigt. Da die vorliegende Monographie bestrebt ist, die Vielfalt des Neuen kritisch zu sichten und mit bekannten, teils fast vergessenen älteren Befunden konstruktiv zu verbinden, wendet sie sich nicht nur an Physiologen und Ophthalmologen, sondern auch an Neurologen, Biologen, physiologische Chemiker und Anatomen...
Alles in allem vermittelt das Buch einen gewinnbringenden Überblick über dieses interessante Spezialgebiet der Sinnesphysiologie. Ein umfassendes Literaturverzeichnis mit 2400 Arbeiten beschließt das lesenswerte, gut ausgestattete und mit zahlreichen instruktiven Abbildungen versehene Werk." *Münchener Medizinische Wochenschrift*

SPRINGER-VERLAG · BERLIN · GÖTTINGEN · HEIDELBERG

CHLORAMPHENICOL «BOEHRINGER»

Bei allen Infektionen des Auges



PARAXIN®-

AUGENSALBE

boehringer

Bei schweren Fällen
zusammen mit
Kapseln, Dragées oder Trockensaft
die optimale Therapie

C. F. Boehringer & Soehne GmbH · Mannheim

ALBRECHT VON GRAEFES ARCHIV FÜR OPHTHALMOLOGIE

Aufnahmebedingungen

I. Sachliche Anforderungen

Der Inhalt der Arbeit muß dem Gebiet der Zeitschrift angehören.

Die Arbeit muß wissenschaftlich wertvoll sein und Neues bringen. Bloße Bestätigung bereits anerkannter Befunde können, wenn überhaupt, nur in kürzester Form aufgenommen werden. Dasselbe gilt von Versuchen und Beobachtungen, die ein positives Resultat nicht ergeben haben. Arbeiten rein referierenden Inhalts werden abgelehnt, vorläufige Mitteilungen nur ausnahmsweise aufgenommen. Polemiken sind zu vermeiden; kurze Richtigstellung der Tatbestände ist zulässig. Aufsätze spekulativen Inhalts sind nur dann geeignet, wenn sie durch neue Gesichtspunkte die Forschung anregen.

II. Formelle Anforderungen

Das Manuskript muß in Maschinenschrift, *einseitig und mit breitem Rand* geschrieben sein. Die Abbildungsvorlagen sind auf besonderen Blättern einzureichen.

Die Arbeiten sollen kurz und sprachlich klar abgefaßt sein. Ausführliche historische Einleitungen sind zu vermeiden. Absätze sind nur zulässig, wenn sie neue Gedankengänge bezeichnen. Die Fragestellung kann durch wenige Sätze klargelegt werden. Der Anschluß an frühere Behandlungen des Themas ist durch Hinweis auf die letzten Literaturzusammenstellungen (in Monographien, „Ergebnissen", Handbüchern) herzustellen.

Der Weg, auf dem die Resultate gewonnen wurden, muß klar erkennbar sein; jedoch hat eine ausführliche Darstellung der Methodik nur dann Wert, wenn sie wesentlich Neues enthält.

Jeder Arbeit ist *eine* kurze Zusammenfassung anzufügen; Inhaltsverzeichnisse können nicht abgedruckt werden.

Von jedem Tatsachenbestand ist in der Regel nur *ein* Protokoll (Krankengeschichten, Sektionsbericht, Versuch) im Telegrammstil als Beispiel mitzuteilen. Das übrige Beweismaterial kann im Text oder, wenn dies nicht zu umgehen ist, in Tabellenform gebracht werden; dabei müssen aber umfangreiche tabellarische Zusammenstellungen unbedingt vermieden werden. Es wird empfohlen, durch eine Fußnote darauf hinzuweisen, bei welchem Institut das gesamte Beweismaterial angefordert werden kann.

Die *Abbildungen* sind auf das unbedingt Notwendige zu beschränken. Kurven, Diagramme usw., die nur zur Illustration von Befunden dienen und ohne weiteres im Text beschrieben werden können, werden zurückgewiesen. Knappe, klare Abbildungsunterschriften (Legenden) erübrigen nochmalige Beschreibung im Text. Sie sind getrennt von den Abbildungen fortlaufend dem Manuskript im Anschluß an das Literaturverzeichnis beizufügen. Unzulässig ist die *doppelte* Darstellung in Abbildung *und* Kurve. Bereits veröffentlichte Abbildungen können nicht wiederholt werden. Ausnahmen hiervon sind nur in besonders begründeten Fällen möglich. *Farbige* Bilder können in der Regel keine Aufnahme finden, auch wenn sie wichtig sind. Für Kurven oder Schwarzweißzeichnungen, die als Strichätzung reproduziert werden können, genügt die Ablieferung sauberer, klarer Skizzen, die vom Verlag umgezeichnet werden. Bei Halbtonbildern (Photos, Mikrophotos, Röntgenbildern, Halbtonzeichnungen) sind saubere, scharfe und tonwertreiche Originalvorlagen (Hochglanzabzüge von Originalphotographien) notwendig. Besondere Wünsche des Autors hinsichtlich des linearen Verkleinerungs- und Vergrößerungsmaßstabes der Vorlagen sollen vermerkt werden.

Die *Beschriftung* der Abbildungen mit Buchstaben oder Ziffern erfolgt durch den Verlag. Die Hinweise hierfür sollen keinesfalls in der Abbildung selbst, sondern auf einem darüberliegenden transparenten Deckblatt angegeben werden. Dort sind auch Abstriche oder gewünschte Bildausschnitte zu bezeichnen. Hinweispfeile oder -linien sind ebenfalls auf dem Deck-

blatt anzubringen, wobei die Endpunkte durch Einstich mit einer feinen Nadel auf der darunterliegenden Originalvorlage fixiert werden sollen. Es empfiehlt sich ferner, auf dem Deckblatt wichtige Abbildungspartien zu kennzeichnen, damit die Kunstanstalt bei der Ätzung ihr besonderes Augenmerk darauf richten kann.

Literaturangaben, die nur im Text berücksichtigte Arbeiten enthalten dürfen, sind mit vollständigem Titel der Arbeit, Zeitschriftentitel (in der Abkürzung nach den World Medical Periodicals), Band- Seiten- und Jahreszahl in einem Literaturverzeichnis am Schluß der Arbeit zusammenzustellen. Sie sind nach Autorennamen (mit den Anfangsbuchstaben der Vornamen) *alphabetisch* anzuordnen und nicht zu numerieren. Werden mehrere Arbeiten des gleichen Autors zitiert, so ist an der betreffenden Stelle im Text eine in Klammern gesetzte 1, 2 bzw. 3 hinter dem Autorennamen einzufügen. Im Literaturverzeichnis steht diese Zahl, ebenfalls in Klammern gesetzt, vor der betreffenden Arbeit. Bücher müssen mit vollem Titel, Auflage, Ort, Verlag und Jahr zitiert werden.

Die Beschreibung von Methodik, Protokollen und anderen weniger wichtigen Teilen ist für *Kleindruck* vorzumerken. Die Lesbarkeit des Wesentlichen wird hierdurch gehoben.

Das Zerlegen einer Arbeit in mehrere Mitteilungen, um sie kürzer erscheinen zu lassen, ist unzulässig.

Doppeltitel sind aus bibliographischen Gründen unerwünscht. Das gilt insbesondere, wenn die Autoren in Ober- und Untertitel nicht die gleichen sind.

Festschriften, Habilitationsschriften und Monographien gehören nicht in den Rahmen einer Zeitschrift.

In der Korrektur sollen nur Druckfehler verbessert, jedoch keine inhaltlichen oder stilistischen Änderungen vorgenommen werden. 10% der Satzkosten übersteigende Korrekturkosten müssen den Autoren in Rechnung gestellt werden.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 339—345 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut
für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Untersuchung des Phosphatstoffwechsels von Augenlinsen mit Hilfe der Ionenaustauschchromatographie*

Von

O. Hockwin

Mit 1 Textabbildung

Einleitung

Bei den bisher durchgeführten Untersuchungen über den Phosphatstoffwechsel von Linsen[2, 15] wurden Methoden verwendet, die lediglich die Bestimmung einiger weniger phosphathaltiger Verbindungen gestatteten. Selbst die Einführung der Radio-Isotopen-Methode[16] mit anschließender elektrophoretischer[10–12, 14] und papierchromatographischer[4, 7] Trennung brachte keine wesentlich weitergehende Differenzierung. Es gelang zwar die Bestimmung einer Summe von Substanzen oder auch einzelner Substanzen; dabei waren aber Veränderungen in der Relation der verschiedenen Substanzen oft nicht erkennbar. Durch die Anwendung der Ionenaustausch-Chromatographie zur Trennung von Phosphorsäure-Estern[5, 17–19] gelingt eine nicht nur differenziertere, sondern auch gleichzeitige, d. h. aus dem jeweils gleichen Untersuchungsmaterial stammende Analyse. Die so erhaltenen Ergebnisse geben Einblick in die stationären Zwischenstoffkonzentrationen. Kombiniert man die Austauschchromatographie mit radiometrischen Methoden, so sind darüber hinaus gewisse Einblicke in die Kinetik des Stoffwechselablaufes möglich. Bei nur *einzeitiger* Versuchsanordnung bieten die erhaltenen spezifischen Aktivitäten allerdings nur die Fixierung eines Zustandsbildes, d. h. die spezifische Aktivität bezeichnet die nach dieser Versuchszeit vorhandenen phosphathaltigen Substanzmengen, wobei Aufnahmeweg und die während der Versuchszeit abgebauten Mengen unbekannt bleiben. Erst eine Variation der Versuchszeiten ermöglicht eine weitere Aufklärung[3].

Methode

Linsen aus den Augen von 1—2 Std zuvor im Schlachthof getöteten Kälbern wurden sorgfältig präpariert, gereinigt und gewogen. Für die Dauer einer Stunde wurden sie in einer nach Angaben von Kinsey[8] hergestellten Nährlösung aufbewahrt. Diese Nährlösung enthielt einen Zusatz von anorganischem ^{32}P-bekannter

* Die Untersuchungen wurden durch Mittel der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Fonds der chemischen Industrie ermöglicht, wofür an dieser Stelle gedankt wird. Für zuverlässige technische Assistenz danke ich Frl. E. Noll und Frl. M. Scheid.

spezifischer Aktivität (Imp./min pro μ Mol P) und wurde bei 37° C mit Luftsauerstoff gesättigt. Nach Ablauf dieser Zeit wurden die Linsen für 3 min in eisgekühlter physiologischer Kochsalzlösung gespült, anschließend auf Filterpapier getrocknet und in flüssiger Luft bzw. einem Kohlensäure-Aceton-Gemisch gefroren. Die gefrorenen Linsen wurden unter Zusatz von 3 Teilen 0,6 n Perchlor-Säure im Bühler-Homogenisator (1,5 min bei 50000 U/min) homogenisiert. Die säurelöslichen Anteile wurden durch 20 min Zentrifugieren (g = 20000) in der Kälte (0° C) abgetrennt. Der dabei erhaltene Rückstand wurde erneut im Bühler-Homogenisator unter Zusatz von 2 Teilen 0,2 n $HClO_4$ extrahiert. Nach abermaligem Zentrifugieren unter obigen Bedingungen wurden beide Extrakte vereinigt und durch Zusatz von KOH (Phenolrot als Indicator) das Perchlorat in der Kälte als Kaliumsalz gefällt. Dieses wurde durch Zentrifugieren abgetrennt.

Der so gewonnene, neutralisierte, säurelösliche Linsenextrakt wurde, falls erforderlich, gefriergetrocknet und als Trockenpulver im Vakuum aufbewahrt und später zur weiteren Verarbeitung in H_2O bidest. gelöst. Der Extrakt wurde dann nach der Methode von Hurlbert et al.[5] und Schmitz et al.[17, 18] an einer Ionenaustausch-Säule (basischer Austauscher Dowex 2×10, $HCOO^-$, 200—400 mesh, Austauscherbett von 1 cm Durchmesser, 25 cm Länge) adsorbiert. Die dabei durchlaufende Flüssigkeit enthielt alle nicht adsorbierten Bestandteile und wird nachstehend als „Durchlauf" bezeichnet. Die kontinuierliche Elution (1 ml in 45 sec) wurde mit folgenden Lösungen vorgenommen: 0,4 n HCOOH, 0,75 n HCOOH, 1,0 n HCOOH, 2,0 n HCOOH, 3,0 n HCOOH, 4,0 n HCOOH + 0,2 n $HCOONH_4$, 4,0 n HCOOH + 0,4 n $HCOONH_4$, 6,0 n HCOOH + 1,0 n $HCOONH_4$. Zwischen Elutionsflüssigkeit und Säule wurde eine Mischflasche mit Magnetrührwerk geschaltet, die zu Versuchsbeginn 400 ml H_2O enthielt. Die Elutionsflüssigkeit wurde durch Druckerhöhung (Stickstoffstrom) in die Mischflasche und deren Inhalt auf die Säule transportiert. Die jeweilige Konzentration in Mischflasche und aus der Säule eluierter Fraktion läßt sich berechnen.

Im volumetrischen Fraktionssammler (Gilson Medical mit UV-Zusatz) wurden etwa 600—700 gleichvolumige (etwa 4 ml) Fraktionen gesammelt. Von jeder Fraktion wurde die Extinktion bei 260 und 275 mμ im Zeiss-Spektralphotometer PMQ II bzw. im Beckmann-Spektralphotometer DU in 1 cm Schichtdicke gegen Wasser gemessen. Der Phosphatgehalt jeder Fraktion wurde nach der Methode von Lowry et al.[6] bestimmt; der Ribosegehalt wurde nach Angaben von Bial[1], Schmitz et al.[17–19] ermittelt. Die Radioaktivität jeder Fraktion wurde an der Friesecke-Hoepfner-Anlage mit automatischem Probenwechsler mit Hilfe eines Geiger-Müller-Zählrohres (1,5 mg/cm²) unter Vorwahl einer konstanten Impulszahl gemessen. Die ermittelten Werte wurden auf Imp./min unter Berücksichtigung von Zählrohrtotzeit, Halbwertzeit usw. umgerechnet.

Die Analysenergebnisse wurden auf 100 g Frischgewicht des zur Untersuchung gelangten Linsenmaterials bezogen. Im einzelnen werden die dabei erhaltenen Werte wie folgt angegeben:

UV-Extinktion bei 260 mμ wird als $UV_{260}/100$ g bezeichnet. Die Division des Extinktionswertes bei 275 mμ durch den bei 260 mμ gemessenen ergibt den Quotienten $\frac{E\,275}{E\,260}$, der für die qualitative Aussage über die Natur der nach der Trennung vorliegenden Substanzen von Bedeutung ist.

Der Phosphatgehalt und der Ribosegehalt werden in μM/100 g angegeben.

Die Radioaktivität wird in Imp/min ausgedrückt. Zur Berechnung der spezifischen Aktivität, die das Verhältnis von Imp/min zu μM Phosphat darstellt, ist eine weitere Umrechnung erforderlich. Wie aus den Untersuchungen von Müller u. Mitarb.[10–14] bekannt ist, zeigen die Linsen in Abhängigkeit vom Lebensalter der Versuchstiere ein unterschiedliches Phosphatresorptionsvermögen. Das Resorptionsvermögen wird auch bei experimentell erzeugten Störungen des Linsenstoffwechsels verändert[11]. Aus diesen Gründen ist die spezifische Aktivität der Ausgangsnährlösung kein geeigneter Bezugspunkt für den Fall, daß die Absolutgröße der Phosphatresorption unberücksichtigt bleiben kann. Da bei den vorliegenden Untersuchungen jedoch die spezifische Aktivität der einzelnen Substanzen interessiert, muß ein anderer Bezugspunkt gesucht werden, der nicht von dem unterschiedlichen Resorptionsvermögen abhängig sein darf. Es wurde daher auf die Gesamtmenge des während der Versuchszeit von den Linsen aufgenommenen radioaktiven Phosphors und den Gesamtgehalt an säurelöslichem Phosphat bezogen. Dadurch wird der unter Umständen reaktionsgeschwindigkeitsbegrenzende Schritt der eigentlichen Phosphatresorption ausgeschaltet, andererseits aber die Bestimmung der individuellen Erneuerungsraten ermöglicht.

Die qualitative Identifizierung der auf die beschriebene Weise getrennten säurelöslichen Phosphatverbindungen der Linse erfolgte in Anlehnung an die Untersuchungen von Schmitz u. Mitarb.[17–19]*. Eine spezielle Kontrolle für die Anwendung auf Untersuchungen an Linsen ist von Mann[7] durchgeführt worden.

Die graphische Darstellung der erhaltenen Analysenergebnisse jeder einzelnen Fraktion, wie sie in Abb. 1 wiedergegeben ist, erlaubt die Summierung zu dem über verschiedene Fraktionen verteilten Gesamtgehalt an den einzelnen in der Linse vorhandenen Substanzen. Dabei bietet die Gegenüberstellung von Phosphat- und Ribosewerten eine weitere qualitative Aussagemöglichkeit bezüglich des Vorliegens eines Mono-, Di- oder Triphosphates. Die Summierung über die gesamte Kurvenfläche wird durch die im neutralisierten säurelöslichen Extrakt ausgeführten Analysen kontrolliert. Dabei ist der Anteil der im Durchlauf enthaltenen und damit nicht am Austauscher adsorbierten basischen Phosphate zu berücksichtigen.

Ergebnisse

Mit der vorstehend beschriebenen Methode gelingt die gleichzeitige Bestimmung einer ganzen Anzahl von Stoffwechselprodukten. Nachstehend werden folgende Abkürzungen für solche Substanzen verwendet:

ATP	Adenosintriphosphat	AMP	Adenosinmonophosphat
ADP	Adenosindiphosphat	U/GTP	Uridin-/Guanosintriphosphat

* Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Schmitz, Physiol.-Chem. Institut der Universität Marburg a. d. Lahn, wird hiermit für seine hilfreiche Anleitung gedankt.

U/G/IMP	Uridin-/Guanosin-/Inosin-monophosphat
CMP	Cytidinmonophosphat
DPN	Diphosphopyridinnucleotid
KP	Kreatinphosphat
PO_4^{3}	anorganisches Phosphat
G1/G6P	Glucose-1-/Glucose-6-Phosphat
DAP/α GP	Dioxyacetonphosphat/α-Glycerophosphat
UDPA/G	Uridin-Diphosphat-Acetylglucosamin/Uridin-Diphosphat-Glucose
CTP	Cytidintriphosphat
FDP	Fructose-1,6-Diphosphat
PBTS	Phosphoenolbrenztraubensäure
HX	Hypoxanthin
X_n	nicht näher identifizierte Substanzen

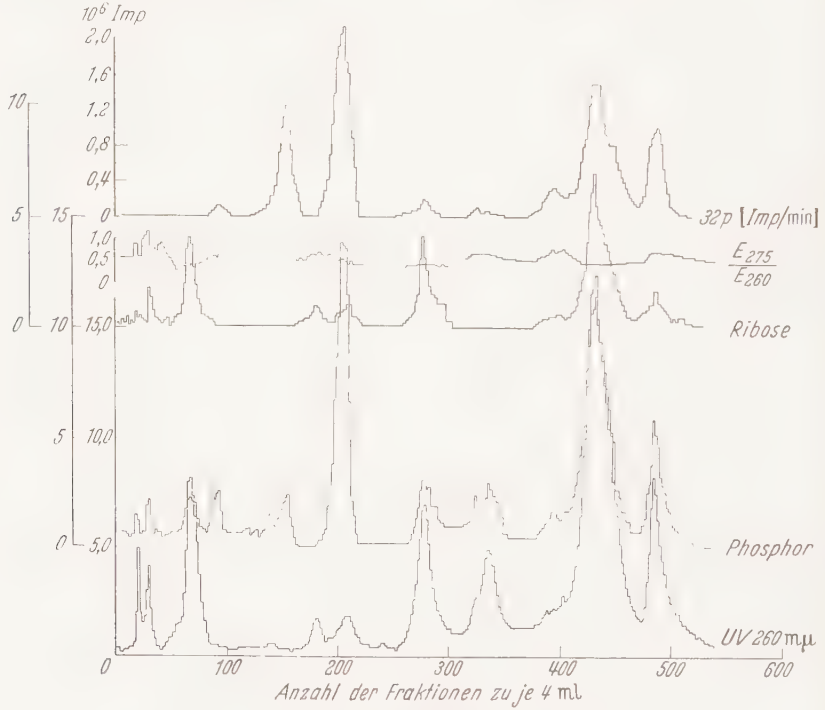


Abb. 1. Ionenaustauschchromatogramm von Kälberlinsen.

Elutionsfolge:

0,4 n HCOOH	Fraktion 1 bis 50
0,75 n HCOOH	Fraktion — —
1,0 n HCOOH	Fraktion 51 bis 110
2,0 n HCOOH	Fraktion 111 bis 150
3,0 n HCOOH	Fraktion 151 bis 264
4,0 n HCOOH + 0,2 n $HCOONH_4$	Fraktion 265 bis 406
4,0 n HCOOH + 0,4 n $HCOONH_4$	Fraktion 407 bis 610
6,0 n HCOOH + 1,0 n $HCOONH_4$	Fraktion — —

ATP	Fraktion 406 bis 470
ADP	Fraktion 253 bis 304
AMP	Fraktion 56 bis 78
U/GTP	Fraktion 471 bis 530
U/G/IMP	Fraktion 169 bis 220
CPM	Fraktion 14 bis 24
DPN	Fraktion 25 bis 42
KP	Fraktion 79 bis 97
PO_4^{3-}	Fraktion 169 bis 220
G1/G6P	Fraktion 121 bis 140
DAP/α GP	Fraktion 141 bis 168
UDPG/A	Fraktion 305 bis 350
CTP/FDP	Fraktion 371 bis 405
X_1	Fraktion 1 bis 13
HX/Inos.	Fraktion 43 bis 55

Die Untersuchung der Extrakte von Kälberlinsen ergaben das in der Abb. 1 und Tabelle 1 und 2 dargestellte Ergebnis.

Tabelle 1. *a) Gehalt an verschiedenen Phosphaten in Kälberlinsen in µM Phosphor je 100 g Linsenfrischgewicht. b) Werte der Tabelle 1a in Prozent des Gesamtphosphatgehaltes*

a µM Phosphor/100 g Linsen			b % µM Phosphor/100 g		
Substanz	Versuch 1 normal	Versuch 20 normal	Substanz	Versuch 1 normal	Versuch 20 normal
Extrakt . . .	1489,00	1557,00			
Basisches Phosphat .	269,00	288,00			
ATP	320,00	383,00	ATP	32,00	32,19
ADP	71,50	74,80	ADP	7,15	6,29
AMP	34,60	32,30	AMP	3,46	2,72
U/GTP . . .	95,20	120,80	U/GTP . . .	9,52	10,15
U/G/IMP . .	36,40	31,23	U/G/IMP . .	3,64	2,63
CMP	10,25	13,90	CMP	1,03	1,17
DPN	19,55	11,95	DPN	1,95	1,00
KP	28,75	31,30	KP	2,87	2,63
PO_4^{3-}	176,00	219,67	PO_4^{3-}	17,60	18,46
G1/G6P . . .	16,68	26,75	G1/G6P. . .	1,67	2,25
DAP/αGP . .	33,40	40,00	DAP/αGP . .	3,34	3,36
UDPG/A . .	68,60	99,30	UDPG/A . .	6,86	8,35
CTP/FDP . .	39,80	36,90	CTP/FDP . .	3,98	3,10
X_1	8,40	10,19	X_1	0,84	0,86

Tabelle 2. *a) Prozentuale Verteilung des nach 1 Std Kultivierungsdauer vorhandenen ^{32}P auf verschiedene phosphathaltige Substanzen in Kälberlinsen. b) Spezifische Aktivität von verschiedenen Phosphatfraktionen. Die Werte sind durch Division der in Tabelle 2 a angegebenen Werte durch die der entsprechenden Spalte in Tabelle 1 b ermittelt worden*

a %-Verteilung des ^{32}P auf die verschiedenen Substanzen			b Spez. Aktivität = $\frac{\%\ ^{32}P}{\%\ \mu\ M\ Phosphor}$		
Substanz	Versuch 1 normal	Versuch 20 normal	Substanz	Versuch 1 normal	Versuch 20 normal
ATP	33,70	35,50	ATP	1,05	1,10
ADP	3,24	1,90	ADP	0,45	0,30
AMP	0,03	0,04	AMP	0,01	0,02
U/GTP . . .	15,41	14,80	U/GTP . . .	1,62	1,46
U/G/IMP . .	2,87	0,64	U/G/IMP . .	0,79	0,24
CMP	0,02	0,03	CMP	0,02	0,03
DPN	0,03	0,02	DPN	0,02	0,02
KP	0,66	0,88	KP	0,23	0,34
PO_4^{3-}	22,35	28,40	PO_4^{3-}	1,72	1,38
G1/G6P . . .	1,40	2,78	G1/G6P . . .	0,89	1,24
DAP/αGP . .	12,84	11,40	DAP/αGP . .	3,84	3,39
UDPG/A . .	1,60	1,80	UDPG/A . .	0,23	0,22
CTP/FDP . .	5,11	3,98	CTP/FDP . .	1,28	1,28
X_1	—	0,04	X_1	—	0,05

Zusammenfassung

Die Untersuchung des Phosphatstoffwechsels mit Hilfe der Ionenaustausch-Chromatographie kann also einen recht umfassenden Einblick in die Stoffwechsellage der untersuchten Gewebe geben. Sie gestattet bei Veränderungen des Linsenstoffwechsels infolge Alters oder experimenteller Eingriffe eine den bisher üblichen Methoden überlegene Aussagemöglichkeit[9]. Dies besonders deshalb, weil nicht allein die stationären Zwischenstoffkonzentrationen der verschiedenen Stoffwechselprodukte, sondern darüber hinaus mit Hilfe der spezifischen Aktivitäten auch ihre Kinetik einer Bestimmung zugänglich sind. Über diese Zusammenhänge soll später gesondert berichtet werden[3].

Literatur

[1] Bial, M.: Über den Modus der Glykuronsäureausscheidung. Münch. med. Wschr. **1902 I**, 854.

[2] Frohmann, C., and E. V. Kinsey: Studies on the crystalline lens. V. Distribution of various phosphate-containing compounds and its significance with respect to energetics. Arch. Ophthal. (Chicago) **48**, 12 (1952).

[3] Hockwin, O.: Berechnung der spezifischen Aktivität phosphathaltiger Substanzen und ihre Bedeutung zur Beurteilung von Stoffwechselvorgängen in Augenlinsen. (In Vorbereitung.)

[4] Hockwin, O., u. S. Mann: Papierchromatographische Trennung radioaktiv markierter phosphathaltiger Substanzen. (In Vorbereitung.)

[5] Hurlbert, R. D., H. Schmitz, A. F. Brumm and V. R. Potter: Nucleotide metabolism. II. Chromatographic separation of acid-soluble nucleotides. J. biol. Chem. **209**, 23 (1954).

[6] Lowry, O. H., N. R. Roberts, K. Y. Leiner, M. L. Wu and A. L. Farr: The quantitative histochemistry of brain. I. Chemical methods. J. biol. Chem. **207**, 1 (1954).

[7] Mann, S.: Untersuchungen der Phosphat-Chemie und Kinetik des Kohlehydrat- und Nucleotidstoffwechsels junger und alter Augenlinsen mit Hilfe der Ionenaustauscherchromatographie in Kombination mit der Radioisotopenmethode Polarographie und Papierchromatographie. Diplomarb. Bonn, math.-nat. Fakultät der Univ. 1959.

[8] Merriam, F. C., and E. V. Kinsey: Studies on the crystalline lens. I. Technic for in vitro culture of crystalline lenses and observations on metabolism of the lens. Arch. Ophthal. (Chicago) **43**, 979 (1950).

[9] Müller, H. K., U. Dardenne, O. Hockwin, O. Kleifeld u. G. Schafhausen: Altersbedingte Veränderungen im Stoffwechsel der Linse. Internat. Kongr. Ophthalm. 1958 in Brüssel.

[10] Müller, H. K., u. O. Kleifeld: Über die Resorption von radioaktivem Phosphor in die Linse jüngerer und älterer Kaninchen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **153**, 177 (1952).

[11] Müller, H. K., u. O. Kleifeld: Papierelektrophoretische Untersuchungen des Phosphatstoffwechsels der Linse jüngerer und älterer Tiere mit radioaktivem Phosphor. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **154**, 165 (1953).

[12] Müller, H. K., u. O. Kleifeld: Über den Phosphatstoffwechsel der Linse. 58. Ber. Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1953, S. 214.

[13] Müller, H. K., O. Kleifeld, P. Arens, U. Dardenne, R. Fuchs and O. Hockwin: The phosphorus metabolism in the lens. Amer. J. Ophthalm. **42**, 431 (1956).

[14] Müller, H. K., O. Kleifeld, R. Fuchs, U. Dardenne, O. Hockwin u. P. Arens: Über den ^{32}P-Einbau in die elektrophoretisch trennbaren Phosphatfraktionen der Linse in Abhängigkeit vom Lebensalter und der Vergiftung mit Naphthalin, Dinitrophenol und Alloxan. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 460 (1955).

[15] Nordmann, J., et P. Mandel: Le métabolisme des glucides dans le cristallin. I. La glycolyse anaerobie. Ann. Oculist. (Paris) **185**, 929 (1952).

[16] Palm, E.: (a) On the phosphate exchange between the blood and the eye. Acta ophthal. (Kbh.) Suppl. **32** (1948). — (b) Exchange of substances between the lens and its environment. Studies with the aid of radioactive phosphate. Acta Ophthalm. (Kbh.) **32**, 49 (1954).

[17] Schmitz, H., R. B. Hurlbert and V. R. Potter: Nucleotide metabolism. III. Isolation of 5′-mono-, di-, and triphosphates of cytidine, guanosine and uridine. J. biol. Chem. **209**, 41 (1954).

[18] Schmitz, H., V. R. Potter u. R. B. Hurlbert: Isolierung von freien Nucleotiden aus verschiedenen Geweben. V. Mitt. Weitere Untersuchungen über den Bestand des Flexner-Jobling-Carcinoms der Ratte an Nucleosidmono- und -polyphosphorsäureestern. Z. Krebsforsch. **60**, 419 (1955).

[19] Schmitz, H., u. G. Walburger: Trennung von Phosphorsäureestern durch Ionenaustauschchromatographie. Angew. Chem. **71**, 549 (1959).

Dr. O. Hockwin, Universitäts-Augenklinik, Bonn/Rhein, Venusberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 346–349 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik und dem Institut
für experimentelle Ophthalmologie, Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Die Bedeutung des Sauerstoffes für den Stoffwechsel der Linse*

Von

O. Kleifeld und **O. Hockwin**

Nach Bakker[1] wird in der Linse unter aeroben Bedingungen die Energie sowohl durch den gleichzeitigen oxydativen als auch glykolytischen Glucoseabbau gewonnen. Durch Bestimmung des O_2-Verbrauches der Linse mit Hilfe der Polarographie haben wir versucht, die bei dem oxydativen Glucoseabbau und durch Bestimmung der Milchsäureproduktion die bei glykolytischem Zuckerabbau gewonnene Energie zu ermitteln.

Der O_2-Partialdruck im Kammerwasser beträgt nach den Untersuchungen von Friedenwald[3], Heald und Langham[5] sowie eigenen Messungen[7] etwa 7%. In-Vitro-Versuche an Kaninchenlinsen[6] haben gezeigt, daß bei diesem O_2-Partialdruck der Nährlösung der O_2-Verbrauch einer 0,514 g schweren Linse etwa 11,2 γ pro Gramm Linse pro Stunde und die Milchsäureproduktion 184 γ pro Gramm Linse pro Stunde beträgt. Setzen wir voraus, daß der gesamte O_2-Verbrauch auf einer oxydativen Zuckerverbrennung beruht und die gesamte Milchsäureproduktion durch den glykolytischen Zuckerabbau bedingt ist, so kommen wir zu folgenden in der Tabelle angegebenen Energieverhältnissen.

Es ist hierbei angenommen worden, daß 6 Mol O_2 zur vollständigen Oxydation von 1 Mol Glucose benötigt werden und dabei 36 Mol ATP (Adenosin-Triphosphorsäure) gebildet werden. Beim glykolytischen Abbau des Zuckers wurde mit der Bildung von 4 Mol ATP gerechnet. Diese Berechnung ergab eine ATP-Bildung von etwa $6{,}1 \times 10^{-6}$ Mol ATP in der Stunde pro Gramm Linse, wovon ein Drittel auf den oxydativen Anteil entfällt.

Wie die Tabelle weiter zeigt, ist die oxydativ abgebaute Zuckermenge im Vergleich zur glykolytischen gering, während der Anteil der oxydativ gewonnenen Energie recht erheblich ist. Dies bedeutet, daß schon eine geringe Steigerung des oxydativen Glucoseabbaues von wesentlichem Einfluß auf die Energieproduktion der Linse sein könnte.

* Die Arbeit wurde mit Hilfe der Deutschen Forschungsgemeinschaft durchgeführt. Frau E. Noll und Frl. M. Scheid gaben technische Assistenz.

Tabelle. *Berechnung der möglichen ATP-Bildung in Kaninchenlinsen. Die oxydativ abgebaute Glucose wurde an Hand des Sauerstoffverbrauches und die glykolytisch abgebaute Glucose über die Milchsäureproduktion berechnet*

O_2-Partialdruck der Nährlösung	Anzahl der Versuche	O_2-Verbrauch der Linsen γ/g/h	oxydativ abgebaute Glucose*	Glucose Verbrauch γ/g/h	glykolytisch abgebaute Glucose*	ATP-Bildung*	
7%	6	11,2	0,058				2,1
7%	7			183,6	1,02		4,04
						Σ	6,14
95%	6	49,5	0,258				9,3
95%	7			152,9	0,85		3,4
						Σ	12,7

* Alle Angaben in μMol/g Linse/Stunde.

In einer vorhergehenden Arbeit[6] haben wir gefunden, daß die Steigerung der Sauerstoffspannung der Nährlösung von etwa 7% auf etwa 95% eine erhebliche Zunahme des Sauerstoffverbrauches bei Linsen von Kaninchen von etwa 11 γ um etwa das 4,5fache auf 49 γ O_2 bewirkt.

Die Tabelle zeigt uns außerdem die mögliche Gewinnung von energiereichem Phosphat in Kaninchenlinsen bei einem Sauerstoffpartialdruck von 95%. Man erkennt, daß ein Zuwachs zur Gesamtenergie bei einer ATP-Bildung von 6,14 μMol pro Stunde bei einem O_2-Partialdruck von 7% auf 12,7 μMol ATP, also um etwa das Doppelte möglich wäre.

Im folgenden untersuchten wir, ob einem vermehrten Sauerstoffverbrauch wirklich eine Bedeutung im Stoffwechsel der Linse beizumessen ist. Wir ermittelten deshalb mit Hilfe eines Kultivierungsverfahrens von Wachtl und Kinsey[11] den Einfluß des vermehrten Sauerstoffverbrauches der Linsen auf die Milchsäureproduktion (also dem glykolytischen Zuckerabbau) und den 10-min hydrolysierbaren Phosphatgehalt von Kaninchenlinsen. Den 10-min hydrolysierbaren Phosphatgehalt betrachten wir als ein ungefähres Maß des energiereichen Phosphates.

Die Linsen wurden über 12 Std bei 37° C in einer Nährflüssigkeit aufbewahrt, wobei die Nährflüssigkeit der einen Geschwisterlinse (Kontroll-Linse) von einem Gasgemisch mit einem Sauerstoffpartialdruck von 7% und die der anderen Geschwisterlinse mit einem solchen von 95% durchströmt wurde.

Wir fanden, daß bei einem hohen O_2-Angebot die Milchsäureproduktion der Linse um 17,0% $\pm$ 4,3 (7 Versuche) gesenkt wird, der Zuckerverbrauch eine Zunahme von 13,6% $\pm$ 3,2 (11 Versuche) erfährt, der Gehalt der Linse an 10-min hydrolysierbarem Phosphat um 32,6% $\pm$ 4,3 (12 Versuche) höher liegt als bei der Kontroll-Linse.

Methode

Die Sauerstoffbestimmung wurde mit Hilfe der Polarographie an Linsen von verschieden alten Rindern und an Linsen von Kaninchen ausgeführt. Die Durchführung der Versuche ist an anderer Stelle ausführlich beschrieben[4].

Um den Zuckerverbrauch und die Milchsäureproduktion der Linsen und den Gehalt an 10-min hydrolysierbarem Phosphat zu ermitteln, wurden die Linsen von Kaninchen sofort nach Tötung der Tiere vorsichtig aus dem Auge herauspräpariert, gewogen und für 12 Std in einer Nährflüssigkeit[11] unter sterilen Bedingungen bei 37° C im Wasserbad aufbewahrt. Die Nährlösung wurde mit einem Gasgemisch von 95% Sauerstoff bzw. für die Kontroll-Geschwisterlinse mit 7% Sauerstoff und 5% Kohlendioxyd (CO_2) und der Rest Stickstoff (N_2) durchströmt. Nach Versuchsende wurden die Linsen aus dem Kultivierungsröhrchen unter sterilen Bedingungen herausgenommen, mit bidestilliertem eisgekühltem Wasser abgespült, auf Filtrierpapier getrocknet, gewogen, ihre Durchsichtigkeit auf Millimeterpapier kontrolliert und dann in 5 ml 10%iger Trichloressigsäure homogenisiert. Vom Trichloressigsäureextrakt der Linse führten wir eine Bestimmung an Glucose, Milchsäure, anorganischem und 10-min hydrolysierbarem Phosphat durch.

Den Gehalt der Nährlösung an Glucose und Milchsäure bestimmten wir vor und nach dem Versuch und errechneten daraus den Glucoseverbrauch sowie die Milchsäureproduktion der Linse. Die Nährlösung wurde zur Glucose- und Milchsäurebestimmung mit gleichen Teilen 10%iger Trichloressigsäure versetzt.

Zur Auswertung gelangten nur Versuche, bei denen die Linsen klar oder nur an der Auflagestelle eine umschriebene Trübung zeigten und eine Gewichtsverschiebung von $\pm 1\%$ des Ausgangsgewichtes nicht überschritten. Die Zusammensetzung der Nährflüssigkeit und die Versuchsanordnung sind von Kinsey u. Mitarb.[11] und Liesenhoff[8] beschrieben worden.

Die Glucose wurde mit Hilfe des Anthron-Reagens[10] und die Milchsäure nach der Methode von Barker und Summerson[2] ermittelt. Die Phosphorbestimmungen sind an anderer Stelle ausführlich beschrieben worden[9].

Zusammenfassung

Es dürfte damit gezeigt worden sein, daß ein erhöhtes Sauerstoffangebot 1. zu einem O_2-Mehrverbrauch der Linse führt und 2. die Glykolyse gering herabsetzt und wahrscheinlich den Energiehaushalt günstig beeinflußt.

Literatur

[1] Bakker, A.: Eine Methode, die Linsen erwachsener Kaninchen außerhalb des Körpers am Leben zu erhalten. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **135**, 581 (1936).

[2] Barker, S. B., u. W. H. Summerson: Die kolorimetrische Bestimmung von Milchsäure im biologischen Material. J. biol. Chem. **138**, 535 (1941).

[3] Friedenwald, J. S., and H. F. Pierce: Circulation of the Aqueous. Arch. Ophthal. (Chicago) **17**, 477 (1937)

[4] Hans, W., O. Hockwin u. O. Kleifeld: Die Bestimmung des O_2-Verbrauches der Linse auf polarographischem Wege. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 72 (1955).

[5] Heald, K., and M. E. Langham: Permeability of the cornea and the Blood-Aqueous Barrier to oxygen. Brit. J. Ophthal. **40**, 705 (1956).

[6] Kleifeld, O., u. O. Hockwin: Die in vitro-Sauerstoffaufnahme von Linsen in Abhängigkeit vom O_2-Angebot der Nährlösung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 248 (1959).

[7] Kleifeld, O., u. H. G. Neumann: Der Sauerstoffgehalt des menschlichen Kammerwassers. Klin. Mbl. Augenheilk. **135**, 224 (1959).

[8] Liesenhoff, H.: Untersuchungen über einige Stoffwechselvorgänge in der Linse. Diss. Med.-Fakultät Bonn 1958.

[9] Lohmann, K., u. L. Jendrassig: Kolorimetrische Phosphorsäurebestimmung in Muskelfraktionen. Biochem. Z. **178**, 419 (1926).

[10] Morris, D. L.: Science **107**, 254 (1948). Zit. Hoppe-Seyler/Thierfelders Handbuch der physiologischen und pathologisch-chemischen Analyse, 10. Aufl., Bd. 3, Teil 1, S. 694. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

[11] Wachtl, C., and V. E. Kinsey: Studies on the Crystalline Lens. Amer. J. Ophthal. **46** (II), 288 (1958).

Anschrift der Verfasser: Universitäts-Augenklinik, Bonn/Rhein, Venusberg

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 350–358 (1960)

Aus der Ophthalmologischen Klinik der Medizinischen Universität Szeged, Ungarn
(Direktor: Prof. Dr. F. Kukán).

Über den Nachweis der Mucopolysaccharide in der Linse des Auges

Von

I. Tapasztó

Mit 4 Textabbildungen

Im letzten Dezennium sind die Mucopolysaccharide in den Mittelpunkt der biochemischen, physiologischen und pathophysiologischen Forschungen gerückt. Natürlich wurde auch in der Ophthalmologie der Mucopolysaccharidgehalt der verschiedenen Gewebe des Auges untersucht und zwar vorwiegend in der Hornhaut, der Netzhaut und dem Glaskörper und nur von wenigen Forschern auch in der Linse.

Als erster wies Krause (1938) die Gegenwart von Mucopolysacchariden in der Augenlinse nach. Day (1950) stellte fest, daß die Linsenkapsel mehr Polysaccharide enthält als die übrigen Gewebe des Auges. In den Untersuchungen von Boni (1950) gab die Grundsubstanz zwischen Linsenkapsel und Linsenfasern eine positive Perjodsäure-Schiff-Reaktion, die in der Linsenkapsel stärker ausfiel. Pirie (1951) wies in der Linsenkapsel 10% eines Hexoseamins und Protein nach; dieses Kohlenhydrat bestand vorwiegend aus Glucose und zu einem geringeren Teil aus Galaktose. Permutt-Johnson (1953) konnte mittels Hotchkissscher Färbung eine positive Reaktion in der Linsenkapsel des Kaninchenauges, in der Substanz zwischen den Fasern, in den Linsenfasern und im Cytoplasma der Epithelzellen feststellen. Die sich färbenden Polysaccharide der Linsenfasern und der Epithelzellen waren säure- und wasserlöslich, was bei den Polysacchariden der Grundsubstanz zwischen Linsenkapsel und Linsenfasern nicht der Fall war. Hinsichtlich der Zusammensetzung der Polysaccharide stellten Glegg u. Mitarb. (1954) fest, daß sie Glucose, Galaktose, Mannose und Fucose, aber keine Glucoronsäure enthalten.

Dische konnte 1954 in sehr exakten Untersuchungen in der Linsenkapsel des Rindes Galaktose und Glucose nachweisen, Methylpentose, Hexoseamin, Hexuronsäure und Ketozucker dagegen nicht. Interessant und wertvoll war der Befund, daß die Linsenkapsel mehr Galaktose als Glucose enthält. Verschiedene Methoden zeigten ein Verhältnis von 1,24:1,53 zugunsten der Galaktose; im Äquator betrug die Polysaccharidmenge die Hälfte der im Zentrum gefundenen. Ujejski und Glegg (1957) stellten außer Galaktose und Glucose auch Mannose und Xylose fest. Suzuc (1, 2) (1957) fand in der Linsenkapsel des Rindes zwar Galaktose

und Glucose, aber kein Hexamin und stellte fest, daß die Polysaccharide der Linsenkapsel Antigencharakter besitzen, der durch die Linsenproteine noch erhöht wird. 1958 demonstrierten STEINWORTH und MÜNICH an Hand elektrophoretischer Untersuchungen, daß im Kalbsauge 3 Glykoproteidfraktionen enthalten sind.

Wie ersichtlich, gelangten die einzelnen Forscher zu verschiedenen Ergebnissen, sie untersuchten hauptsächlich histochemisch oder mittels chemischer Analyse die Augenlinsen von Tieren. Die Polysaccharide wurden chemisch-analytisch in ihre Komponenten zerlegt und so bestimmt, in der Natur dagegen finden sich die Mucopolysaccharide als nicht abgebaute, d. h. auch Eiweiß enthaltende Einheiten. Werden sie in kleinere Einheiten zerlegt (Moleküle), so verändern sich ihre Eigenschaften.

Ich suchte experimentell festzustellen, an welche Proteinfraktionen gebunden die Mucopolysaccharide in der menschlichen Augenlinse vorkommen und welche Mucopolysaccharidfraktionen nach der Entfernung der Proteine zurückbleiben.

Methodik

Die Versuche wurden an den aus enukleierten Augen sofort entfernten und aufgearbeiteten Linsen, an spätestens 5 Std nach dem Tode herauspräparierten und aufgearbeiteten Linsen von Leichen bzw. an Grauer Star-Linsen durchgeführt, welch letztere ebenfalls sofort nach der Operation aufgearbeitet wurden. Auch Linsen von Rindern und Schweinen — etwa 2—6 Std nach dem Tode aufgearbeitet — wurden untersucht. In jedem Versuch diente zentrifugiertes Serum von an grauem Star leidenden Patienten zum Vergleich der Laufgeschwindigkeit der Linsenproteine.

Die Linsen wurden im Potterschen Homogenisator zu einem Brei zerrieben und dabei die intakte Augenlinse mit 2 ml, die graue Starlinse mit 1 ml, die Rinderlinse mit 5 ml und die Schweinelinse mit 3 ml Wasser versetzt. Die menschlichen Linsen wogen durchschnittlich 140—220 mg, die Schweinelinsen 1200—1600 mg und die Rinderlinsen 2000—2600 mg. Die intakten Linsen stammten von Menschen im Alter von 40—50 Jahren mit einer Sehschärfe von 5/5, deren Augen wegen bösartigen intraocularen Tumoren entfernt werden mußten, während die Grauer Star-Linsen von 60—80 Jahre alten Personen stammten. Hier wurden nur die intrakapsular entfernten Linsen aufgearbeitet.

Die Homogenisate wurden in der elektrophoretischen Einrichtung (von LÓZSA) versehen mit einer Kamm-Kohlenelektrode und waagerechtem Labyrinth, bei 6 Volt cm Spannungsabfall durchschnittlich 16—18 Std laufen gelassen, wobei je 0,025 ml auf 3 cm breite Papierstreifen aufgetragen wurden. In diesen Untersuchungen wurden stets frisch zubereitete Substanzen verwendet, später wurden diese Homogenisate bei p_H 2 einer Verdauung mit 3%igem Pepsin, und anschließend diese verdauten Substanzen einer weiteren 48stündigen Verdauung mit 3%igem Trypsin bei p_H 8,4 ausgesetzt.

Die mit proteinverdauenden Enzymen behandelten Substanzen wurden ähnlicherweise papierelektrophoretisch untersucht mit dem Unterschied, daß von den nur mit Pepsin verdauten Substanzen 0,05 ml aufgetragen und 10stündige Trennungen vorgenommen wurden. Von den pepsin- + trypsinverdauten Substanzen wurden je 0,1 ml aufgetragen und der Lauf für 6 Std angesetzt.

Nach beendeter Elektrophorese wurden die Papierstreifen 6 min bei 110° C getrocknet und dann zum Nachweis der Proteine Säurefuchsinfärbung und zu dem der Mucopolysaccharide das Rinehart-Abul Hajsche Eisenkolloid-Verfahren in der Kahánschen Modifikation verwendet.

Nach dem Trocknen der gefärbten Streifen bei Zimmertemperatur erfolgte Untersuchung in dem mit einer Photozelle versehenen Spineo-Analytrol-Apparat, der graphisch an den Papierstreifen in Laufrichtung aufeinanderfolgende Gebiete verschiedener Farbintensität darstellte und diese auch summierte. In beiden Verfahren bedeutete die gesteigerte Farbintensität größere Substanzmengen, da mehr Substanz mehr Farbstoff zu binden vermag. Die so erhaltenen Mengen sind als die prozentuelle Verteilung der einzelnen Fraktionen ausgedrückt.

Ergebnisse

Die Untersuchungen ließen folgendes feststellen. Intakte und Grauer Star-Linsen von Menschen können im allgemeinen in 2 Proteinfraktionen getrennt werden, in die langsamer wandernde Albuminoid- und die rascher wandernde, aber schwerer trennbaren β- und α-Kristallinfraktionen. Bei prolongierter Elektrophorese erhalten wir ein der β- und α-Fraktion vorauslaufendes rascheres, aber in geringer Menge vorhandenes, auf dem Papierstreifen in Längsrichtung ein großes Gebiet einnehmendes Protein heterogenen Charakters, das 6—8% des gesamten Linsenproteins ausmacht. Betreffs ihrer Laufgeschwindigkeit ist diese Fraktion auf das Gebiet zwischen den unter den gleichen Bedingungen laufenden α_2-Globulin- und Albuminfraktionen, größtenteils im Bereich der α_1-Globulinfraktion, lokalisiert, während sie in dem Gebiet, das dem Serumalbumin entspricht, nicht mehr nachweisbar ist (Abb. 1).

Diese Proteine sind dem α-Kristallin zuzurechnen, da sie sehr oft in der Nähe dieser Fraktion vorkommen. Bisweilen gelingt es auch, β- und α-Kristallin ziemlich gut zu trennen (Abb. 2).

Der Unterschied zwischen intakten und Grauer Star-Linsen war, daß die Albuminoidfraktion der Grauer Star-Linsen um 2—4% vermehrt und daß β- und α-Kristallin um 2—4% verringert war (Tabelle 1).

Tabelle 1

	Albuminoid	α-+β-Kristallin
Proteingehalt der Grauer Star-Linse in % ausgedrückt	25—32%	68—75%
Proteingehalt der gesunden Linse in % ausgedrückt	23—28%	72—77%

In der Zusammensetzung und Verteilung der Proteine von intakten Linsen und solchen aus frischen Leichen war kein wesentlicher Unterschied zu beobachten.

Die Vorausschickung der in den Versuchen mit Linsenproteinen erhaltenen Ergebnisse erschien mir nötig, da ich fand, daß die Mucopolysaccharide eng an die Proteinfraktionen gebunden vorzukommen pflegen.

Ihre Anordnung war etwas eigentümlich, denn je rascher die Proteinfraktionen wanderten, um so weiter voran waren die Mucopolysac-

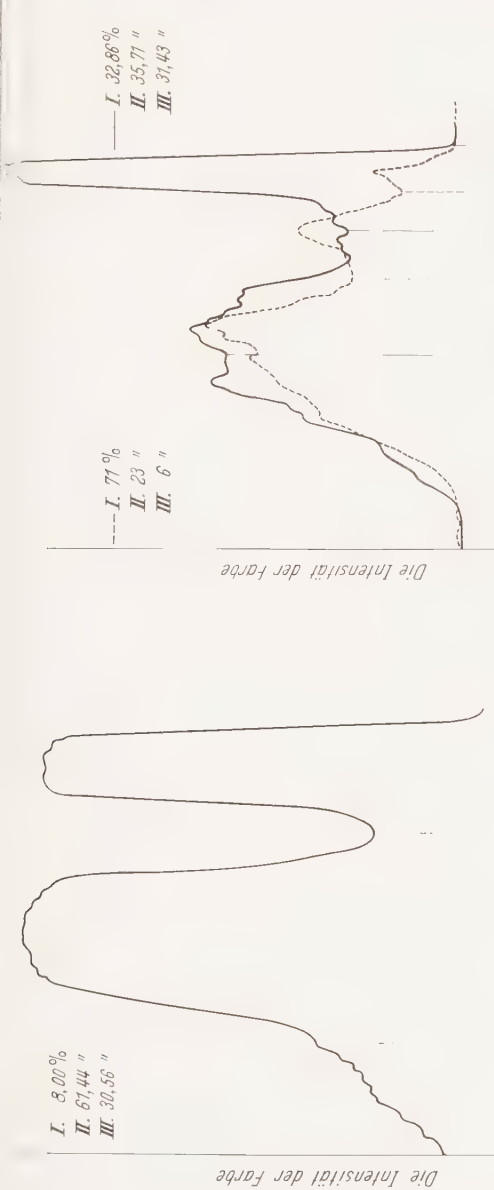


Abb. 1. Starlinse, die dem α-Kristallin vorlaufendes Protein enthält. *I* ist die elektrophoretisch am schnellsten, *II* die mittlere und *III* die am langsamsten wandernde Fraktion

Abb. 2

Abb. 2. In 3 Proteinfraktionen getrennte gesunde Linsen und Starlinsen. *I* ist die elektrophoretisch am schnellsten, *II* die mittlere und *III* die am langsamsten wandernde Fraktion. ------ Gesunde Linse; —— Starlinse

charide lokalisiert, d. h. am Anfang der Eiweißfraktion auf dem Gebiete der am schnellsten wandernden Komponenten.

Eingehend erörtert: im Falle von menschlichen Linsen, insbesondere von Grauer Star-Linsen, ist bei der am langsamsten wandernden Albuminoidfraktion die Mucopolysaccharidfraktion dem Protein entsprechend lokalisiert. Scheinbar ist der Polysaccharidanteil hier sehr eng an das langsam wandernde, über ein großes Molekulargewicht verfügende Protein gebunden. Diese Fraktion ist nicht allzu gestreckt. Bei dem rascher wandernden β-Kristallin ist das Mucopolysaccharid eher im vorderen Teil lokalisiert. Die Polysaccharide sind auf dem ganzen Gebiet der raschesten Proteinfraktion, des α-Kristallins, vorhanden und zwar besonders entsprechend dem am raschesten wandernden Teil des α-Kristallins, am Anfang der Fraktion und auch noch weiter vorwärts.

Interessant ist, daß die breite, 6—8% der gesamten Proteine enthaltende, vor dem α-Kristallin lokalisierte Fraktion, die bereits im Zusammenhang mit den Proteinen erwähnt wurde, sehr viele Mucopolysaccharide enthält; ja vor dem Aufhören dieser Proteinfraktion gibt es noch ein ziemlich bedeutende Farbintensität aufweisendes Mucopolysaccharid, dem entsprechendes Protein mit der meinerseits benutzten Untersuchungsmethode nicht nachweisbar war. Die Auslaufgeschwindigkeit dieses Mucopolysaccharids ist identisch mit der des zusammen mit ihr laufenden Serumalbumins.

Bei der Ausfällung der Linsenproteine mit Trichloressigsäure werden zusammen mit ihnen auch die Mucopolysaccharide präcipitiert und sind dann schon nicht mehr nachweisbar.

Nach 24stündiger Digestion mit Pepsin und 48stündiger Digestion mit Trypsin konnten die Proteine noch immer nicht demonstriert werden, während die Mucopolysaccharide eine ziemlich intensive Färbung zeigten. Nach der Pepsinverdauung waren die einzelnen Fraktionen ziemlich gut trennbar, wogegen nach der Trypsindigerierung die Trennung nur mit Hilfe einer Photozelle möglich war, da die Grenzen verwaschen waren.

Die Linsenkapsel enthält relativ mehr Mucopolysaccharide als gleiche Mengen Linsencortex oder Linsenkern.

Die Unterschiede zwischen intakten und Grauer Star-Linsen werden nicht nur in der verschiedenen prozentuellen Verteilung, sondern auch in dem elektrophoretisch nachweisbaren abweichenden qualitativen und quantitativen Verhalten der Polysaccharide offenbar.

Die Mucopolysaccharide der intakten und der Grauer Star-Linsen konnten in 6 Fraktionen getrennt werden. Aber während bei den intakten Linsen der größere Teil der Mucopolysaccharide im Gebiet der α- und β-Fraktionen lokalisiert war, fanden sich bei den grauen Starlinsen die Polysaccharide eher zwischen der Albuminoid- und der β-Fraktion (Abb. 3).

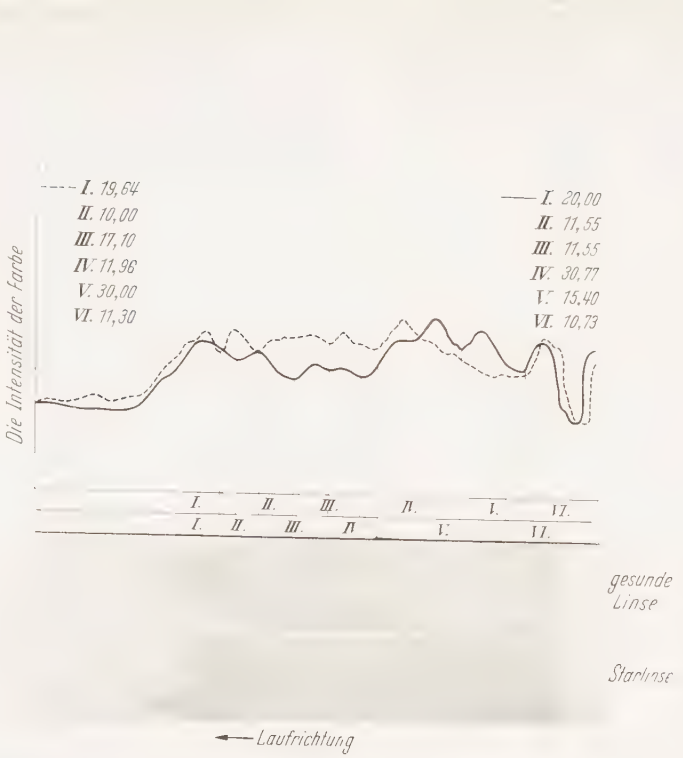


Abb. 3. In 6 Mucopolysaccharidfraktionen getrennte gesunde Linsen und Starlinsen. *I* ist die elektrophoretisch am schnellsten, *II*—*V* sind die mittleren und *VI* ist die am langsamsten wandernde Fraktion. ------ Gesunde Linse; ——— Starlinse

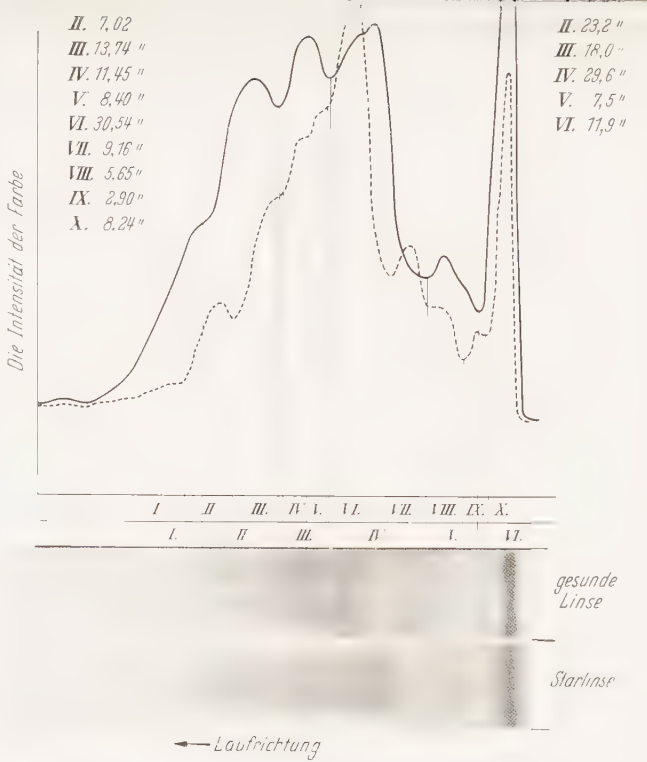


Abb. 4. In 10 bzw. 6 Mucopolysaccharidfraktionen getrennte gesunde Linsen bzw. Starlinsen nach 24stündiger Pepsinverdauung. *I* ist die elektrophoretisch am schnellsten, *II*—*V* bzw. *II*- *IX* sind die mittleren und *VI* bzw. *X* sind die am langsamsten wandernden Fraktionen. ------ Gesunde Linse; ——— Starlinse

Tabelle 2

	Schnell wandernde Komponenten						Langsam wandernde Komponenten					
Mucopolysaccharidgehalt einer Starlinse in % ausgedrückt	10·64		31·91		29·79		12·77		6·38		8·51	
Mucopolysaccharidgehalt einer Starlinse in % ausgedrückt nach 24stündiger Pepsinverdauung	9·80		23·20		18·00		29·60		7·50		11·90	
Mucopolysaccharidgehalt einer Starlinse in % ausgedrückt nach 24stündiger Pepsin- und 48stündiger Trypsinverdauung	5·66	1·89	2·52	5·03	1·89	3·14	8·80	15·72	15·72	6·92	26·42	6·

Es zeigt sich also, daß der überwiegende Teil der Mucopolysaccharide der intakten Linsen rascher wandert als die der Grauer Star-Linsen.

Es gibt noch einen weiteren Unterschied, der sich sowohl im Verhalten der Proteine, als auch in dem der Mucopolysaccharidfraktionen manifestiert. Die raschest laufende Fraktion der Grauer Star-Linsen dringt weiter vor als die rascheste Fraktion der intakten Linsen. Dies unterstützt die Annahme, daß im Laufe der Entwicklung des Grauen Stars die in der Augenlinse enthaltenen Mucopolysaccharide depolymerisiert und infolgedessen die Permeabilitätsverhältnisse verändert werden.

Auf die in den quantitativen Verhältnissen zustande kommenden Unterschiede hat die Auswertung mit der Photozelle hingedeutet, welche Methode in der intakten Linse um etwa 20% höhere Mucopolysaccharidmengen nachwies; dieses Ergebnis bedarf natürlich noch der Bekräftigung durch andere quantitative Verfahren.

Nach 24stündiger Pepsinverdauung wird die graue Starlinse in 6 und die intakte Linse in 10 Fraktionen zerlegt. Was die Laufgeschwindigkeit der Fraktionen betrifft, zeigten sich zwischen intakten und Grauer Star-Linsen ähnliche Unterschiede wie bei den nicht der Verdauung ausgesetzten Linsen (Abb. 4). Nach der weiteren 48stündigen Digerierung mit Trypsin erfolgte Trennung der intakten und der pathologischen Linsen in 12 Fraktionen. Die Trennung dieser Fraktionen ist aber selbst mit Hilfe des Photozellenapparates überaus schwierig (Tabelle 2).

Von den Tierlinsen können in den Linsen von Schweinen und Rindern die Proteine in 4 Fraktionen getrennt werden und ähnlich lassen sich auch 4 Mucopolysaccharide bei diesen Tierarten gewinnen (Tabelle 3). Hier

Tabelle 3

	Schnell wandernde Komponenten		Langsam wandernde Komponenten	
Proteingehalt von Schweinelinsen in % ausgedrückt	13—14	39—46	23—26	15—21
Mucopolysaccharidgehalt von Schweinelinsen in % ausgedrückt	15—20	16—20	40—45	18—22
Proteingehalt von Rinderlinsen in % ausgedrückt	20—25	40—45	25—30	10—15
Mucopolysaccharidgehalt von Rinderlinsen in % ausgedrückt.	25—30	10—12	40—45	15—20

tritt die Eigenschaft der Mucopolysaccharide, sich größtenteils im vorderen Teil der Proteinfraktionen, also in der eiweißarmen Zone zu lokalisieren, noch deutlicher zum Vorschein, während das am weitesten auslaufende Mucopolysaccharid vor der am raschesten wandernden Proteinfraktion Platz nimmt.

Die experimentellen Ergebnisse zusammenfassend ergibt sich der Schluß, daß im Laufe der Entstehung des Grauen Stars nicht nur die Proteine verändert werden, sondern auch in den Mucopolysacchariden der Augenlinse beachtenswerte qualitative und quantitative Änderungen zustande kommen.

Zusammenfassung

Die elektrophoretische Untersuchung der Protein- und Mucopolysaccharidfraktionen von menschlichen und tierischen Augenlinsen ergab folgendes:

1. In den intakten und Grauer Star-Linsen des Menschen konnten 6, und in den Schweine- und Rinderlinsen 4 Mucopolysaccharidfraktionen isoliert werden.

2. In intakten menschlichen Augenlinsen ist der größte Teil der Mucopolysaccharide im Bereich des α- und β-Kristallins lokalisiert, während in Grauer Star-Linsen diese sich im Gebiete zwischen den Albuminoid- und β-Fraktionen befinden.

3. Die am schnellsten wandernde und am weitesten laufende Protein- und Mucopolysaccharidfraktion der Grauer Star-Linse läuft weiter voraus als die ähnliche, ebenfalls am schnellsten wandernde und am weitesten laufende Protein- und Mucoproteinfraktion der intakten Linse.

4. Nach 24stündiger Pepsinverdauung ist die intakte menschliche Linse in 10 und die Grauer Star-Linse in 6 Mucopolysaccharidfraktionen zerlegbar. Nach weiterer 48stündiger Digerierung mit Trypsin lassen sich sowohl in der intakten, als auch in der Grauer Star-Linse 12 Fraktionen nachweisen.

Literatur

Boni, M.: Indagini istochimiche sui glicoproteidi del cristallino. Quad. Anat. prat. **5**, 1—4, 5—15 (1950). Zit. nach Excerpta med. (Amst.), Sect. **7**, 188 (1953).

Day, R.: Polysaccharides in ocular tissue. Amer. J. Ophthal. **33**, 224—226 (1950).

Dische, Z., and E. Borenfreund: Composition of the polysaccharide of the lens capsule and its topical distribution. Amer. J. Ophthal. **38** (2), 165—173 (1954).

Glegg, R. E., D. Eidinger and C. P. Leblond: Presence of carbohydrates distinct from acid mucopolysaccharides in connective tissue. Science **120**, 839 (1954).

Kahán, A.: Contrasty staining and quantitative determination of mucopolysaccharides on filter paper by means of colloidal iron. Stain Technol. **34**, 249—256 (1959).

Krause, A. C.: Chemical pathogenesis of cataract. Amer. J. Ophthal. **21**, 1343 bis 1355 (1938).

Lozsa, A.: Acta physiol. hung. (im Druck 1960).

Permutt, S., and F. B. Johnson: Histochemical studies on the lens following radiation injury. A.M.A. Arch. Path. **55**, 20—30 (1953).

Pirie, A.: Composition of ox lens capsule. Biochem. J. **48**, 368—371 (1951).

Pirie, A., and R. van Heyningen: Biochemistry of the eye. Oxford: Blackwell 1956.

Steinworth, E., u. W. Münich: Papierelektrophoretische Untersuchungen über das Verhalten verschiedener wasserlöslicher Organglykoproteine des Kalbsauges. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 267—270 (1958).

Suzue, T.: (1) Studies on polysaccharides in the ocular tissue: II. Antigenicity of polysaccharides of bovine lens capsule. Folia ophth. japon. **8**, 66 (1957). Zit. nach Z. Dische, Annual Reviews, A. M.A. Arch. Ophthal. **60**, 632—685 (658) (1958).

Suzue, T.: (2) Studies on polysaccharides in the ocular tissue: I. Composition of polysaccharides in the bovine lens capsule, iris and ciliary body. Folia ophth. japon. **8**, 60 (1957). Zit. nach Z. Dische, Annual Reviews, A.M.A. Arch. Ophthal. **60**, 632—685 (658) (1958).

Ujejski, L., and R. E. Glegg: Carbohydrates in thyroglobulin and the lens capsule. Canad. J. Biochem. **33**, 199—201 (1955). Zit. nach Z. Dische, Annual Reviews, A.M.A. Arch. Ophthal. **56**, 587—634 (606) (1956).

Dr. I. Tapasztó, Universitäts-Augenklinik, Szeged (Ungarn)

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 359—368 (1960)

Aus der Augen-Klinik (Direktor: Prof. Dr. W. Riehm)
und dem Physiologischen Institut (Direktor: Prof. Dr. E. Schütz)
der Universität Münster i. Westf.

Elektroretinogramm und Adaptationsfähigkeit bei der Retinitis pigmentosa — mit einem Beitrag zur Theorie des ausgelöschten ERG

Von

J. Küper und W. Müller-Limmroth

Mit 6 Textabbildungen

Seit jeher ist die Nachtblindheit das erste und auffälligste funktionelle Symptom tapetoretinaler Degenerationen. Dazu ist als objektivierbares bioelektrisches Phänomen in den letzten Jahren der Befund des ausgelöschten Elektroretinogramms getreten. Die Dunkeladaptationsfähigkeit gibt uns eine summarische Auskunft über den Funktionsgrad des skotopischen Apparates der Retina, d. h. über die Fähigkeit zur Bildung physiologisch aktiven Rhodopsins (Granit 1939) und über die Erregbarkeit der Receptoren. Auch das ERG stellt eine summarische Reaktion dar, die — die Erregungsvorgänge begleitend — u. a. primär photochemisch ausgelöste Prozesse der Retina wiedergibt. Als Ursprung der komplexen Konfiguration des ERG werden von einigen Autoren (Kühne und Steiner 1880; Svaetichin 1956) die Receptoren allein, von anderen zusätzlich weitere Netzhautstrukturen wie die Bipolaren (Granit 1955, 1957), das Pigmentepithel (Noell 1951), die Bruchsche Membran, die äußere, plexiforme Schicht (Brown und Niesel 1958) und die Lamina limitans externa (Müller-Limmroth 1956) diskutiert.

Letzte Klarheit über Ursprung des ERG besteht jedoch nicht. An der wesentlichen Beteiligung der Receptorpotentiale und zwar besonders des skotopischen Apparates, dessen Anteil im skotopischen wie photopischen ERG erscheint (Auerbach und Burian 1955) ist aber nicht zu zweifeln. An den im Verlauf der Dunkeladaptation gewonnenen ERG und aus dem Vergleich zwischen dem ERG des Achromaten und dem des kongenital Hemeralopen ergibt sich, daß die Höhe der positiven Anteile des ERG, besonders der b-Welle, vom skotopischen Funktionsgrad der Retina abhängt. Nach Riggs (1954) ist die Höhe der b-Welle ein Maßstab für die skotopische Aktivität. Dieses gilt für das Mischpotential des Normalen ebenso wie für das rein skotopische ERG des Achromaten, der bei erhaltener Dunkeladaptationsfähigkeit ein wohl-

definiertes, in seiner Höhe vom Adaptationszustand abhängiges, positives Potential bietet. Im Gegensatz dazu bildet der kongenital Hemeralope bei fehlender skotopischer Adaptation ein rein photopisches ERG, das kaum positive Komponenten enthält (Goodman und Bornschein 1957; Elenius und Heck 1956; Goodman und Iser 1956; Vukovich 1952).

Da in jüngster Zeit tapetoretinale Degenerationen mit positivem ERG mitgeteilt worden sind, interessiert in diesem Zusammenhang die Frage, wie sich die Dunkeladaptation und das ERG bei den Fällen mit negativem und bei denen mit positivem ERG zueinander verhalten. Bei der sonst üblichen Parallele zwischen skotopischer Funktion und der Höhe der b-Welle wäre zu erwarten, daß auch hier die Leistungsfähigkeit des skotopischen Systems mit dem Ausmaß der b-Welle parallel geht und daß die Fälle, welche sich noch auf einen niedrigen Schwellenreiz adaptieren können auch entsprechende Potentialbildungen bieten. Daß es Fälle von Retinitis pigmentosa gibt, die volle Adaptationsfähigkeit besitzen, ist bekannt (Mandelbaum 1941). Über Beziehungen zwischen der Dunkeladaptationsstörung und dem ERG bei der Retinitis pigmentosa findet sich in der Literatur keine zusammenhängende Darstellung.

Die Zahl klinisch gesicherter Fälle diffuser tapetoretinaler Degeneration vom Pigmentosa-Typ mit positivem ERG ist nicht groß und erst in jüngerer Zeit im Zuge der Verfeinerung der Registrier- insbesondere der Reiztechnik mitgeteilt worden. Wenn man nun die bei verschiedenen Autoren registrierten Potentiale miteinander vergleicht, dann heben sich Fälle heraus, welche noch ein wohldefiniertes, aber subnormales ERG bieten (Skechan, Passmore und Armington 1957; Armington und Schwab 1954; Goodman und Gunkel 1958; Rubino und Ponte 1959; Ruedemann und Noell 1959; Küper, Müller-Limmroth und Schmidt 1959; Krill und Iser 1959) gegenüber solchen, wo nur minimale Potentiale unter 20 μV (Rest-ERG mit wohl vornehmlich photopischen Reaktionen) registriert werden (Vaný sek 1955; Riggs 1954; Armington und Schwab, Dieterle 1953, 1954; François 1956; Rubino und Ponte 1959). Hinsichtlich der Dunkeladaptation fällt dabei auf, daß sie sich in den einzelnen Fällen zum ERG, dessen Methodik allerdings nicht einheitlich ist, unterschiedlich verhält. Skechan, Passmore und Armington (1957) geben „Nachtblindheit" bei subnormalem ERG an, Riggs (1954) ein Rest-ERG mit normaler Dunkeladaptation, François ein Rest-ERG mit subnormaler Adaptation, Rubino und Ponte (1959) ein negatives ERG mit normaler Adaptation. François (1958) Fälle mit negativem ERG haben eine ganz unterschiedliche Adaptationsleistung. Bei Goodman und Gunkel (1958) boten alle in 2 Familien gefundenen Fälle mit positivem ERG etwa die gleiche Adaptationsstörung, ganz unabhängig

vom Grade der Reduktion des ERG oder der Ausprägung des klinischen Bildes.

Es war daher das Ziel unserer Untersuchungen, die Fälle mit tapetoretinaler Degeneration auf eine Beziehung zwischen Adaptationsleistung und ERG hin zu überprüfen.

Methodik

Die Ableitung des ERG erfolgte mit gefensterten Haftschalen mit einem eingelegten Silberring und einer Schläfenelektrode nach 8—10 min Dunkeladaptation. Als Reiz wurde ein in 30 cm Entfernung vom Patienten stehender Elektronenblitz (Schwarzer) hoher Intensität mit einer Lichtstärke von 1760 lm (Lumen) und einer

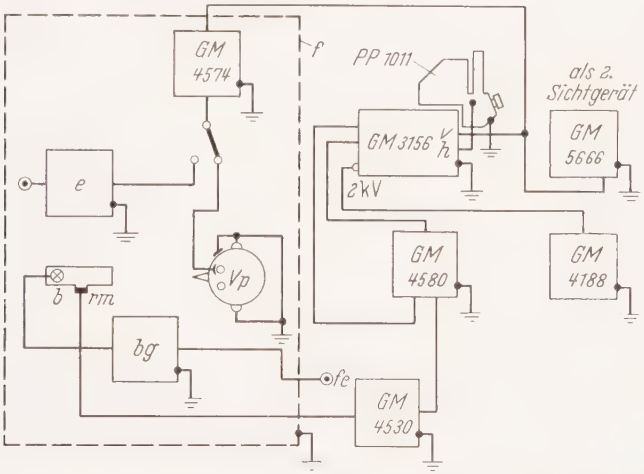


Abb. 1. Blockschema der Registriermethodik nach Müller-Limmroth und Schmidt. Erläuterungen: *VP* Versuchsperson; *rm* Fotoelement zur Reizmarkierung; *b* Blitzlampe; *bg* Blitzgenerator; *e* Eichvorrichtung; *f* Faradaykäfig; *GM 4574* Meßvorverstärker; *GM 3156* NF-Elektronenstrahloszillograph; *h* Eingang des Horizontalverstärkers; *v* Eingang des Vertikalverstärkers; *PP 1011* Voigtländer-Philips Registrierkamera; *GM 4580* elektronischer Schalter; *GM 5666* NF Elektronenstrahl-Oscillograph als Sichtgerät; *GM 4188* Nachbeschleunigungsgerät; *GM 4530* Gleichspannungsverstärker zur Reizmarkierungsverstärkung; die Morsetaste fe dient der Fernauslösung des Blitzgenerators, der gegebenenfalls auch mit dem elektronischen Kontakt der Registrierkamera PP 1011 synchronisiert werden kann

im Bereiche einiger Mikro-Sekunden liegenden Reizdauer verwandt. Die Blitzlampe besaß wahlweise vorzulegende Farbfilter (Interferenzfilter); Intensität und Reizfrequenz konnten variiert werden. Die Reizmarkierung erfolgte über ein kleines Sperrschichtfotoelement, dessen Signal über einen Gleichspannungsverstärker verstärkt zur Registrierung gelangte. Die Registrierung selbst wurde mit einem Philips NF-Elektronenstrahl-Oszillographen GM 3156 mit 2 kV Nachbeschleunigungsspannung auf mitlaufendem Papierfilm (3 cm/sec) vorgenommen. Da die Verstärkung des in dem Oszillographen eingebauten CW-Verstärkers mit seinem asymmetrischen Verstärker-Eingang zur Aufschrift genügend hoher ERG nicht ausreichte, wurde ein Meß-Verstärker (Rauschpegel $< 5\,\mu$V, obere Grenzfrequenz 1 kHz, Verstärkungsfaktor 100fach $\pm 3\%$) vorgeschaltet. Die Gesamt-

anordnung ist in dem Blockschaltbild in Abb. 1 dargestellt (Müller-Limmroth und Schmidt). Die Adaptationsleistung wurde mit dem Engelking-Hartung-Adaptometer ermittelt.

Ergebnisse

In Abb. 2 sind Dunkeladaptation und Potentialbildung von 25 Fällen mit klinisch gesicherter primärer diffuser tapetoretinaler Degeneration (davon 22 Fälle mit Retinitis pigmentosa, 2 Fälle mit sog. Retinitis sine pigmento und eine atypische Degeneration) dargestellt. Von diesen zeigen 13 ein ausgelöschtes ERG, 7 ein Rest-ERG (unter 25 μV) und 5 subnormale Potentiale. Zusätzlich sind 4 Fälle sektorenförmiger Retinitis pigmentosa angeführt.

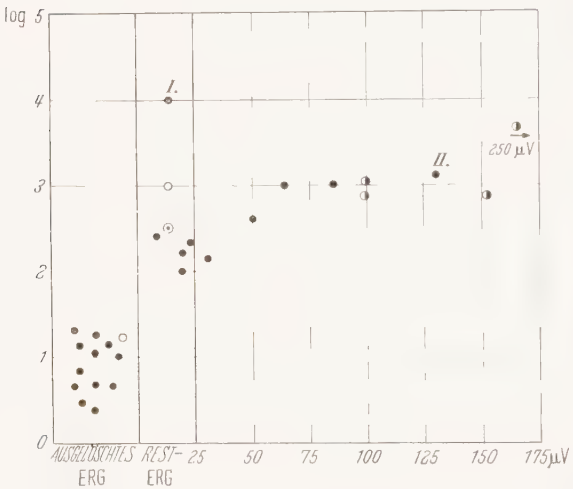


Abb. 2. Potentialbildung und Adaptationsleistung bei tapetoretinalen Degenerationen. (● diffuse Retinitis pigmentosa; ○ sog. Retinitis pigmentosa sine pigmento; ◑ sektorenförmige Retinitis pigmentosa; ⊙ atypische Degenerationen). Ordinate: Endschwelle der Dunkeladaptation (Empfindlichkeitswert). Abszisse: Weiß-ERG in μV

Alle Fälle, die ein ausgelöschtes ERG haben, liegen danach in ihrer Adaptationsleistung extrem tief und sind als absolut nachtblind zu bezeichnen. Es fand sich in unserem Material keine Ausnahme von der Regel, daß bei praktisch fehlendem Adaptationsvermögen auch das ERG fehlte. Sobald jedoch im ERG auch nur eine minimale Antwort vorhanden ist, ist auch die Adaptationsfähigkeit deutlich besser. Dabei taucht allerdings manchmal eine beträchtliche Diskrepanz zwischen Adaptationsleistung und Potentialbildung auf. Der in Abb. 3 elektroretinographisch dargestellte Fall mit Rest-ERG hatte eine weit bessere, bis an den Normalwert reichende Adaptation als der Fall in Abb. 4 mit subnormalen Potentialen und sogar erhaltenem Blau-ERG.

Bei der sektorenförmigen Retinitis pigmentosa (Hommer 1959; Küper 1960) standen Adaptation und Potentialbildung in einem entsprechenden Verhältnis zueinander.

Aus dem Verhalten der Dunkeladaptation zum ERG ergibt sich folglich, daß das ERG wohl der empfindlichere Indicator für den tapetoretinalen Degenerationsprozeß ist.

Besprechung der Ergebnisse

Bevor eine Bewertung der beschriebenen Ergebnisse vorgenommen werden kann, ist zunächst zu klären, was mit der verwandten Reiztechnik elektroretinographisch eigentlich aufgenommen wird.

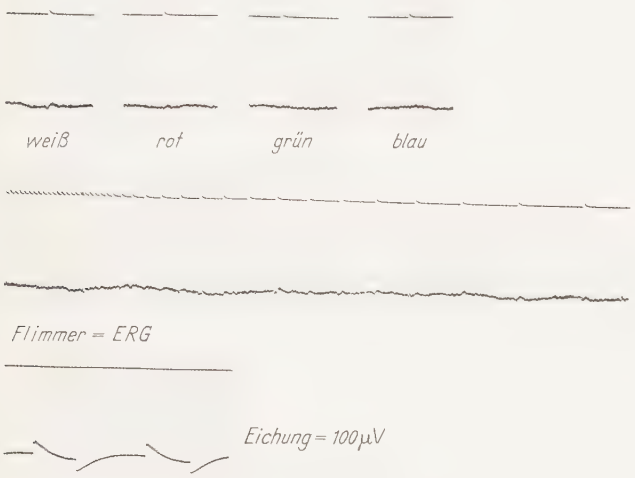


Abb. 3. Rest-ERG bei diffuser Retinitis pigmentosa (Fall I der Abb. 1)

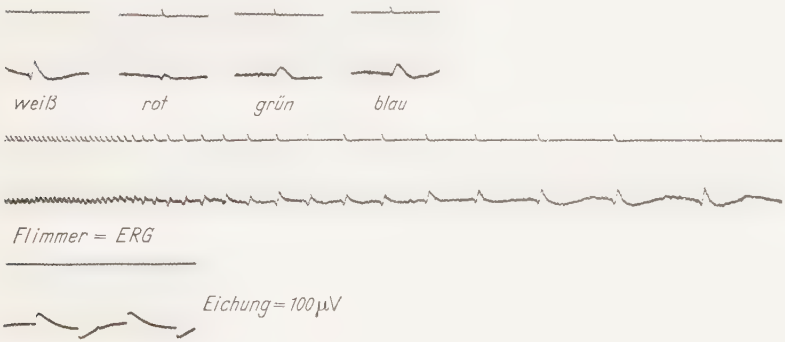


Abb. 4. Subnormales ERG bei diffuser Retinitis pigmentosa (Fall II der Abb. 1)

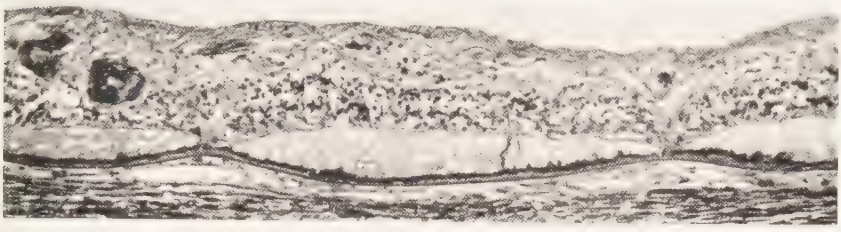
Aus eigenen Untersuchungen und auch aus den Ergebnissen von Rendahl (1958) mit Elektronenblitzen bei Hell- und Dunkeladaptation darf gefolgert werden, daß normalerweise zwischen der 8. und 10. min mesopische ERG registriert werden. Der Elektronenblitz durchbricht trotz seiner hohen Intensität zufolge seiner extrem kurzen, nach Mikrosekunden zu bemessenden Dauer den Adaptationsprozeß nicht wesentlich. Wie die Abb. 5 zeigt, stellt ein solches Elektronenblitz-ERG

keineswegs eine rein photopische Reaktion dar, es kommt vielmehr im Verlaufe der Dunkeladaptation zu einer anteilmäßigen Verschiebung der photopischen und skotopischen Komponenten entsprechend dem Adaptationszustand. Somit geht trotz der Elektronenblitzfolge die Dunkeladaptation weiter. Unter diesen Voraussetzungen wäre zu erwarten, daß die in der Adaptationsleistung gezeigte skotopische Funktion auch im ERG erscheint. Das ist — wie schon von den eingangs zitierten Autoren festgestellt wurde — nicht der Fall, allerdings mit der Einschränkung, daß wir bisher keinen Fall mit ausgelöschtem ERG und normaler oder subnormaler Adaptationsfähigkeit gefunden haben.

Abb. 5. Verhalten des normalen Elektronenblitz-ERG im Verlaufe der Dunkeladaptation (Versuchsperson W. M.-L., 38 Jahre). Man beachte den positiven Doppelgipfel (a- und b-Welle), von dem der zweite (b-Welle) mit zunehmender Dunkeladaptation wächst und nach 9 min den ersten Gipfel (a-Welle) überragt

Dieser Befund regt dazu an, ihn allgemein auf die Frage nach dem Zusammenhang zwischen Receptorfunktion und ERG und vor allem auf die Theorie des negativen ERG bei der Retinitis pigmentosa anzuwenden. Daß bei voller Funktion auch entsprechende elektrobiologische Prozesse am Receptor ablaufen, ist zweifelsfrei. Daß sich die mit der hohen Adaptationsleistung und absoluten Lichtempfindlichkeit erwiesene Receptorfunktion nicht im ERG wiederfindet, kann einmal daran liegen, daß eine gewisse kritische Zahl funktionstüchtiger Receptoren vorliegen muß, d. h., daß die Registrierbarkeit des ERG massenabhängig ist. Die Dunkeladaptationskurve sagt ja über die Zahl der funktionstüchtigen Receptoren wenig aus. Zum anderen können bei ausreichender Masse und Funktion der Receptoren bei der Retinitis pigmentosa neben den Receptoren Strukturen betroffen sein, die für die Ausbildung oder Registrierbarkeit (!) des ERG entscheidend sind. Zur Erklärung des ausgelöschten ERGs bei der Retinitis pigmentosa hat Riggs (1954) fehlende Registrierbarkeit durch intraretinale Kurzschlüsse („Perforationstheorie") angenommen. Es war dafür besonders die Bruchsche Membran in Betracht gezogen worden. Nun wissen wir aber aus den histologischen Befunden älterer Autoren (Wagemann 1892; Stock 1908, Ascher 1932), daß die Bruchsche Membran bei der Retinitis pigmentosa unversehrt bleibt. Die Autoren fanden übereinstimmend eine in ihrer

Kontinuität erhaltene Lamina vitrea und betonen ausdrücklich, daß sie keine sichtbaren Perforationen zeigte. Diese histologische Tatsache und auch das normale ERG bei „Angioid streakts" (Hommer 1959),



a

b

Abb. 6a u. b. Histologische Veränderungen der Retina bei Retinitis pigmentosa nach K. Ascher. a zeigt arkadenartige Anheftungen der Lamita limitans externa an die Reste der Pigmentepithelschicht; b hier durchbricht ein solider Pigmentzapfen die Lamita limitans externa. [Entnommen dem Archiv für Augenheilkunde **106**, 593 (1932)]

einem Krankheitsbild, bei dem die Bruchsche Membran schwer geschädigt ist, sind geeignet, eine Bedeutung der Bruchschen Membran für das ERG überhaupt abzulehnen. Damit wird der Riggsschen Perforationstheorie aber keinesfalls der Boden entzogen. Bei der Bedeutung der Lamina limitans externa für die elektrobiologischen Prozesse der Retina

(Müller-Limmroth) liegt es auf der Hand, bei der Retinitis pigmentosa den patho-histologischen Veränderungen dieser Grenzschicht nachzugehen. Es finden sich dabei in den histologischen Schnitten von Ascher (1932) Befunde, die zu einer Kurzschlußtheorie herausfordern (s. Abb. 6), nämlich arkadenartige Anheftungen zwischen der Lamina limitans externa und der Glashaut und die von Riggs (1954), allerdings in einer anderen Schicht vermuteten Perforationen — zu denen noch weitere Defekte kommen, die durch den Schwund der Sinnesepithelien entstehen.

Neben einer „Massen"-Abhängigkeit des ERG kann man nun als Erklärung für die Diskrepanz zwischen Adaptationsleistung und Potentialbildung anführen, daß Strukturen, welche neben den Receptoren für die Ausbildung oder Registrierbarkeit des ERG funktionell oder anatomisch verantwortlich sein müssen, dem Degenerationsprozeß empfindlicher unterliegen, als die Funktion der Sinnesepithelien hinsichtlich ihrer Rhodopsinkonzentrationsfähigkeit und Erregbarkeit. Wir ziehen dazu aus histologischen und elektrophysiologischen Erwägungen die Membrana limitans externa besonders in Betracht. Wenn in typischen Fällen auch die Sinnesepithelien dem Degenerationsprozeß schließlich fast völlig anheimgefallen sind, werden parallelgehend ERG und Dunkeladaptation negativ. Neben der Bedeutung unserer Befunde für die Theorie des negativen ERG bei der Retinitis pigmentosa bestätigen sie erneut, daß die Receptorenfähigkeit allein zur Bildung des ERG nicht ausreicht.

Zusammenfassung

An 25 Fällen mit diffuser tapetoretinaler Degeneration, von denen 13 ein ausgelöschtes Elektroretinogramm, 7 ein Rest-ERG und 5 subnormale Potentiale aufwiesen, fand sich, daß bei ausgelöschtem ERG auch die Dunkeladaptation praktisch ausgefallen war. Schon bei minimaler Potentialbildung dagegen zeigte sich eine oft unverhältnismäßig bessere Adaptationsleistung. Das ERG erweist sich damit als der empfindlichere Indikator des Degenerationsprozesses. Der Befund spricht dafür, daß allgemein zur Ausbildung des ERGs die Receptortätigkeit allein nicht ausreicht. Für den klinischen elektroretinographischen Befund der Retinopathia pigmentosa sind demnach auch weitere Strukturen der Retina verantwortlich zu machen. Hierfür wird besonders die Membrana limitans externa in Betracht gezogen.

Literatur

Armington, J., u. G. J. Schwab: Electroretinogramm in Nyctalopia. A.M.A. Arch. Ophthal. **52**, 725 (1954).

Ascher, K.: Zur Histologie der Pigmentdegeneration der Netzhaut. Arch. Augenheilk. **106**, 585 (1932).

Auerbach, E., and H. Burian: Studies on the photopic-scotopic relationships in the human electroretinogramm. Amer. J. Ophthal. **40**, 42 (1955).

Best, W.: Das menschliche Elektroretinogramm während der Dunkeladaptation. Acta ophthal. (Kbh.) **31**, 95 (1953).

Brown, K., and T. Wiesel: Intraretinal recording in the unopened cat eye. Amer. J. Ophthal. **46**, 91 (1958).

Dieterle, P.: L'importance de electro-retinographie pour la diagnostic differentiel entre la degenerescence tapeto-retinienne primitive et secondaire. Ophthalmologica (Basel) **127**, 357 (1954).

Elenius, V., u. J. Heck: Vergleich zwischen der b-Wellenamplitude und dem Verlauf der Sehpurpurregeneration bei Achromaten und Gesunden. Ophthalmologica (Basel) **136**, 145 (1956).

Francechetti, A., u. P. Dieterle: Die differentialdiagnostische Bedeutung des Elektroretinogramms bei tapeto-retinalen Degenerationen. Bibl. ophthal. (Basel) **46**, 161 (1957).

Francois, J. A. M. A.: The differential diagnosis of tapetoretinal-degenerations. A.M.A. Arch. Ophthal. **59**, 88 (1958).

Francois, J., G. Verriest et A. de Rouck: Les fonktions visuelles dans les degenerescenes tapeto-retiniennes. Suppl. Ophthalmologica (Basel) **43**, 1 (1956).

Goodman, G., and H. Bornschein: Comparative electroretinographic studies in congenital night blindness and total color blindness. A.M.A. Arch. Ophthal. **58**, 174 (1957).

Goodman, G., and R. Gunkel: Familial electroretinographic and adaptometric studies in retinitis pigmentosa. Amer. J. Ophthal. **46**, 142 (1958).

Goodman, G., and G. Iser: Physiological studies with Flicker-elektroretinography. Amer. J. Ophthal. **42**, 212 (1956).

Granit, R.: Receptors and sensory perception. Yale Univ. Press 1955. Studium gen. **10**, 244 (1957).

Hommer, K.: Elektroretinographische Untersuchungen bei sektorenförmiger tapeto-retinaler Degeneration. Sitzg der Ophthalm. Ges. Wien, 9. VI. 1958. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 16 (1959).

Hommer, K.: Verslg Dtsch. Ophthalm. Ges. Heidelberg 1959.

Jacobson, J., and J. M. O'Brien: ERG-studies in cases of pigmentary degeneration. Arch. Ophthal. (Chicago) **49**, 375 (1953).

Karpe, G.: The basis of clinical elektroretinography. Acta ophthal. (Kbh.) **24**, Suppl., 1—118 (1945).

Krill, A. E., and J. Iser: The value of the electroretinography. Amer. J. Ophthal. **47**, 649 (1959).

Kühne, W., u. J. Steiner: Unters. physiol. Inst. Heidelberg **3**, 332 (1880).

Küper, J.: Familiäre sektorenförmige Retinitis pigmentosa. Klin. Mbl. Augenheilk. **126**, 97 (1960).

Küper, J., W. Müller-Limmroth u. B. Schmidt: Positive Elektroretinogramme bei tapetoretinalen Degenerationen. ERG-Symposion Brünn Okt. 1959.

Mandelbaum, J.: Dark adaption: Some physiologic and clinical considerationes. Arch. Ophthal. (Chicago) **26**, 203 (1941).

Müller-Limmroth, W.: Elektrophysiologie des Gesichtssinnes. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1959.

Müller-Limmroth, W., u. V. Güth: Untersuchungen zur Frage nach der Herkunft des Elektroretinogramms. Z. Biol. **110**, 266 (1956); **108**, 161, 183 (1958).

Müller-Limmroth, W., u. B. Schmidt: Eine einfache Registriermethode des Elektroretinogramms vom Menschen. Industrie-Elektronik **7**, 4 (1959).

Noell, W. K.: The impairment of visual cell structure by iodoacetate: J. cell. comp. Physiol. **40**, 25 (1952); **37**, 283 (1951).
Noell, W. R.: Electrophysiological study of the retina during metabolic impairment. Amer. J. Ophthal. **35**, 126 (1952).
Noell, W. R.: The origin of the electroretinogramm. Amer. J. Ophthal. **38**, 78 (1954).
Noell, W. K.: Metabolic injuries of the visual cell: Amer. J. Ophthal. **40**, 60 (1955).
Noell, W. K.: Azide-sensitive potential difference across the eye bulb: Amer. J. Physiol. **170**, 217 (1952).
Rendahl, J.: The scotopic A-wave of the human electroretinogram. Acta ophthal. (Kbh). **36**, 329 (1958).
Rendahl, J.: The electroretinogram of the lightadapted human eye. Acta ophthalm. (Kbh.) **36**, 900 (1958).
Riggs, L. A.: Elektroretinography in cases of night-blindness. Amer. J. Ophthal. **38**, 70 (1954).
Rubino, A., e F. Ponte: L'elettroretinogramma nella degenerazione pigmentaria retinica. G. ital. Oftal. **12**, 3 (1959).
Ruedemann, A., and W. K. Noell: A contribution to the elektroretinogramm of retinitis pigmentosa. Amer. J. Ophthal. **47**, 564 (1959).
Skechan, R. A., J. W. Passmore and J. C. Armington: Retinitis pigmentosa with normal ERG. Arch. Ophthal. (Chicago) **57**, 536 (1957).
Stock, W.: Über eine bis jetzt noch nicht beschriebene Form der familiär auftretenden Netzhautdegeneration bei gleichzeitiger Verblödung und über typische Pigmentdegeneration der Netzhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. **46**, 225 (1908).
Svaetichin, G.: Notes on the ERG analysis. Acta physiol. scand. **39**, Suppl., 134, 55—56 (1956).
Vanysek, J.: Pathology of the elektroretinogramm. Ophthalmologica (Basel) **129**, 186 (1955).
Vukovich, V.: Das ERG des Achromaten. Ophthalmologica (Basel) **124**, 354 (1952).
Wagemann, A.: Beitrag zur Kenntnis der pathologischen Anatomie der Retinitis pigmentosa. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **37**, 230 (1891).

Dr. med. J. Küper, Universitäts-Augenklinik, Münster i. Westf.
Prof. Dr. med. W. Müller-Limmroth, Physiolog. Institut der Universität, Münster i. Westf.

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 369—399 (1960)

Aus der Univ.-Augenklinik und dem Institut für experimentelle Ophthalmologie Bonn (Direktor: Prof. Dr. H. K. Müller)

Histologische und morphogenetische Untersuchungen an Auge und Hirn bei Phakomatosen*

Von

O.-E. Lund

Mit 18 Textabbildungen

Das gemeinsame Vorkommen von Augen- und Hirnveränderungen bei allen Phakomatosen ist zwar kein obligates, so doch aber ein fakultatives Geschehen und hat früh das Interesse der Ophthalmologen geweckt. Es ist somit kein Zufall, daß ein Ophthalmologe — van der Hoeve (1921) — diese Erkrankungen zum Syndromenkomplex der Phakomatosen zusammenfaßte.

In Anbetracht der engen anatomischen und entwicklungsgeschichtlichen Verwandtschaft erscheint der Vergleich der histologischen Veränderungen bei Phakomatosen an Auge und Hirn sinnvoll[1].

Feingewebliche Untersuchungen zeigen, daß grundsätzlich sowohl im morphologischen Aufbau als auch im histologischen Verhalten die Veränderungen an Auge und Hirn eine weitgehende Übereinstimmung aufweisen. Durch lokale Faktoren, wie den anatomischen Aufbau des Auges, den Pigmentreichtum seiner einzelnen Abschnitte und physiologische Besonderheiten, kommt es zwar zu ortsspezifischen Varianten der Veränderungen, die an der prinzipiellen Übereinstimmung indes nichts ändern.

Neuroektodermale und mesenchymale Strukturen werden bei den Phakomatosen betroffen, wobei am Zentralnervensystem und Auge diese Strukturen auf ein gemeinsames Keimblatt, das Ektoderm, zurückgehen, welches Neuroektoderm und Mesektoderm liefert. Nach Kissel (1959) handelt es sich um eine Neuroekto-mesodermose, wobei bei Befall anderer Organe noch weitere Keimblätter betroffen sein können („dysembryoplasie de feuillet“).

* In Anlehnung an einen Vortrag auf dem 2. Internationalen Colloquium über Kindliche Hirnmißbildungen in Paris, Oktober 1959.

[1] Erschwert wird eine solche Untersuchung durch die Seltenheit histologischer Untersuchungen von Augenveränderungen bei diesen Erkrankungen. Für die liebenswürdige Überlassung histologischer Präparate danken wir den Herren Professoren Ashton (London), Colenbrander (Leiden), Hallervorden (Gießen), Kreibig (Homburg), Kyrieleis (Marburg), Laval (New York), Marshall (Kalamazoo), Peters (Bonn), Wagner (Wiesbaden), Zimmerman und Walsh (Washington).

Bezüglich zusammenfassender Mitteilungen über die Beteiligung des Auges und seiner Anhangsgebilde bei den Phakomatosen sei u. a. auf Reese (1951), Walsh (1957) und auf die kürzlich erschienenen Arbeiten von Schwab (1958) und Lebas (1959) verwiesen. Eine Zusammenstellung der Befunde am Zentralnervensystem und an den übrigen Organen findet sich im neueren neuropathologischen Schrifttum bei Hallervorden u. Krücke, Schmincke, Peters (1956) und bei Peters u. Lund (1958).

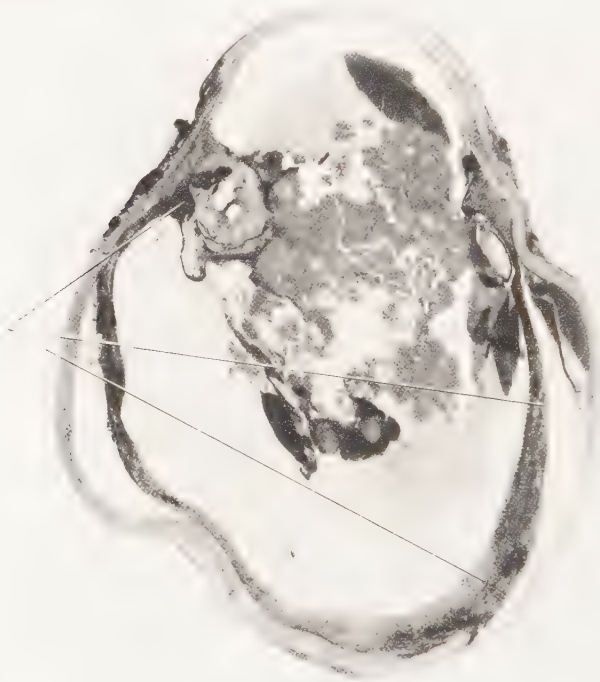


Abb. 1. Neurofibromatose der Uvea (×), die stark verdickt ist. Vergrößerung des Bulbus. Zustand nach intraocularer Operation. Präp. Prof. Kreibig. Färbung: H.E. M = 1 : 3,5

Im folgenden soll versucht werden, die engen histologischen und entwicklungsgeschichtlichen Gemeinsamkeiten von Auge und Zentralnervensystem darzustellen, und zwar am Beispiel von Fehlbildungen, die beide Organe betreffen. Hierzu sind die Phakomatosen gut geeignet.

Bei der *generalisierten Neurofibromatose v. Recklinghausen* bietet sich ein buntes Verteilungsschema der Verbildungen an Auge und Zentralnervensystem. Von den neurofibromatösen Veränderungen an den Lidern und der Gesichtshaut abgesehen, steht im Vordergrund histologischer Veränderungen das Neurinom der Aderhaut (Abb. 1, 2). Vornehmlich in hinteren Augenabschnitten lokalisiert, kann die Neurofibromatose auch die gesamte Uvea betreffen und dabei zur tumorösen

Umwandlung des Ciliarkörpers führen. Neben einer Vermehrung bizarr geformter Chromatophoren mit ganz unregelmäßigen Ausläufern kommen spindelige Zellformen zur Beobachtung. Sie sind in Zügen und Wirbeln angeordnet und weisen einen recht unterschiedlichen Pigmentgehalt auf.

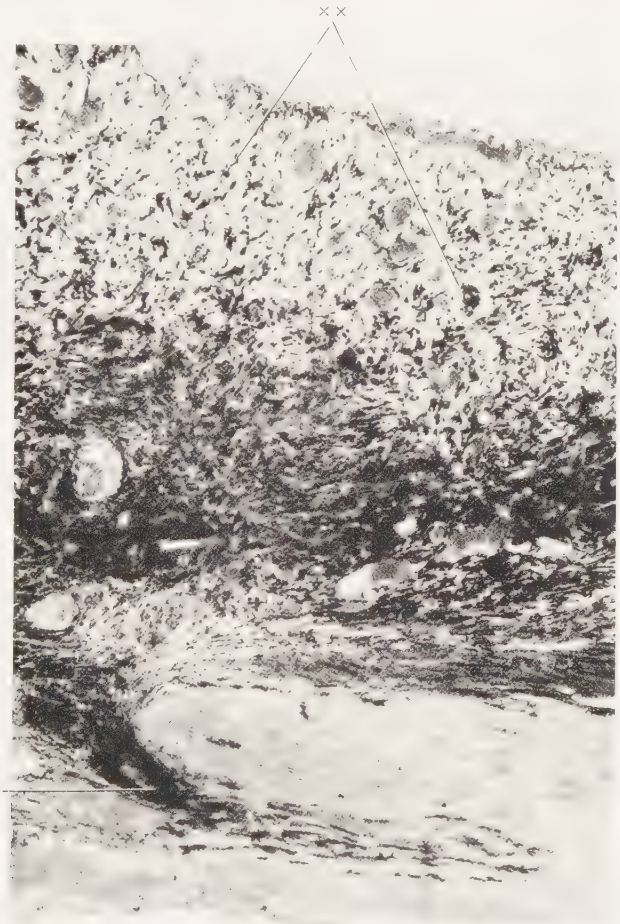


Abb. 2. Neurofibromatose der Aderhaut. Ausschnitt aus Abb. 1. In Strängen und Wirbeln angeordnete Tumorzellen. In unteren Teilen stärkere Pigmentierung. Befall der intraskleralen Nerven (×). Bei (××) locker strukturierter, gefäßreicherer Teil der verdickten Aderhaut. Färbung: H.E. M = 1:35

Es kommt zur Ausbildung einer bindegewebigen Grundsubstanz sowie zum Umwachsen der intraskleralen Nerven (Abb. 2). Bemerkenswert für die Morphogenese dieser Neurofibrome ist der Reichtum an plasmareichen Elementen mit großen Kernen und u. U. Kernkörperchen (Abb. 3). Es liegen hier Ganglienzellen bzw. ihre Vorstufen vor. Ein Befund, der auch in

anders lokalisierten Neurofibromen zu beobachten ist (s. Scherer 1934). Ob es sich bei diesen Zellen um blastomeigene Strukturen handelt, ist schwierig zu beurteilen. Es könnten auch präexistente Zellen sein. Da ihre Zahl jedoch vermehrt ist, hat man mit Verocay an die Fähigkeit der aus frühembryonalen Zellen hervorgehenden Geschwulstzellen zu denken, Ganglienzellen zu bilden. Es liegt eine Neubildung als Teilerscheinung des blastomatösen Wachstums vor. Hierbei ist ein Ganglioneurom auszuschließen. Kreibig (1949) u. a. beschrieben das Vorkommen geschichteter Körperchen („Ovoidbodys") vom Aussehen der Wagner-Meissnerschen Tastkörperchen.

Inwieweit Korrelationen zu einem Teil der primären Melanoblastome der Aderhaut bestehen, ist noch nicht zu übersehen. Kreibig setzte sich 1949 mit dieser Frage auseinander. Daß zumindest ein Teil der Melanoblastome seinen Ausgang von neuroektodermalen Strukturen der Aderhaut nimmt, ist wahrscheinlich (Theobald 1937, Reese 1951, Nordmann und Brini 1951). Hieran läßt vor allem die Ähnlichkeit der fusiformen Zellen der Blastome mit den Schwannschen Zellen denken. Reese und Ehrlich (1958) äußerten auch Anhand von Tumor-Gewebekulturen die gleiche ansicht. Eigene Untersuchungen (Kersting und Lund 1960) mit Züchtung maligner Melanoblastome der Aderhaut als Gewebekultur lassen gleichfalls daran denken, daß neuroektodermale Zellen als Ausgangszellen vorliegen.

Intimaveränderungen episkleraler, skleraler und uvealer Gefäße an den neurofibromatös veränderten Augen veranlaßten Böck (1949) diesen Befund der „vasculären Neurofibromatose" im Sinne von Feyrter (1948) und Reubi (1944) gleichzusetzen. Feyrter beobachtete diese Wandveränderungen als Begleitbefund der gastro-intestinalen Neurofibromatose und deutet sie als Wucherung des gefäßeigenen neurogenen Gewebes. Von Staemmler (1939) wurden diffuse Angioneuromatosen der Gefäßwandnerven berichtet und auch in der Adventitia der Hirnrindenarterien sind Neurinomknoten bekannt. Es ist in diesem Zusammenhang ferner aufschlußreich, daß Hallervorden (1956) besonders auf die engen Beziehungen zwischen Gefäßen und Tumorbildung bei der zentralen Neurofibromatose aufmerksam machte. Scherer (1934) legte Wert auf die Bedeutung der perivasculären Keimbezirke in Neurinomen, deren Vorkommen er im positiven Sinne für die Diagnose von Nervengewebstumoren verwertet wissen möchte. Die aufgezeigten Beispiele zeigen, daß die besondere Struktur der Uvea-Neurofibromatose allgemeinpathologisch keine Besonderheit darstellt.

Eine Seltenheit bilden isolierte Neurinome des Bulbus (Callender u. Thipgen 1930, Strough 1937). Sie gleichen im Aufbau den Neurinomen des Zentralnervensystems. Ein gleiches gilt für die limbusnahen Neurinome (Kyrieleis 1958) (Abb. 4), sowie für die Neurinome der Bindehaut und der Hornhaut (Walsh 1947).

Die Frage, ob die Neurinome mesodermaler oder neuroektodermaler Natur sind, ist immer wieder diskutiert und wohl auch durch Verocay

letztlich nicht endgültig gelöst. Scherer hat hierzu 1934 nochmals ausführlich Stellung genommen (s. auch Masson). Die Aussage elektiver

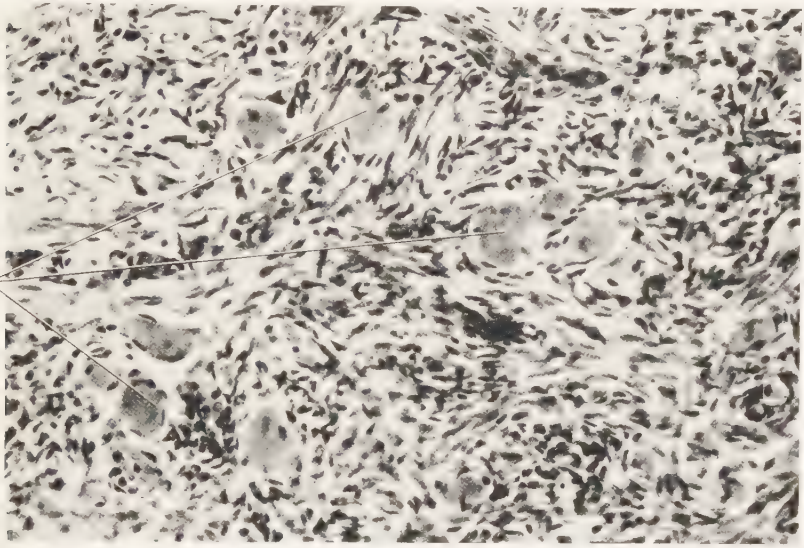


Abb. 3. Neurofibromatose der Aderhaut. Ausschnitt aus Abb. 2. Inmitten der spindeligen Tumorzellen liegen plasmareiche Elemente (×), die an vegetative Ganglienzellen erinnern. Färbung: H.E. M = 1 : 200

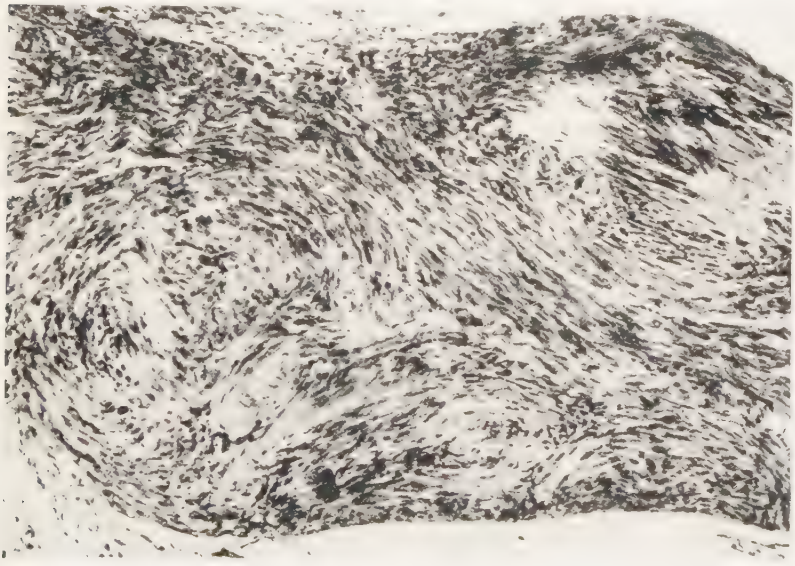


Abb. 4. Neurinom am Limbus corneae bei M. Recklinghausen. In Wirbeln und Strängen angeordnete Tumorzellen, z. T. in Pallisadenstellung. Präp. Prof. Kyrieleis [Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **119**, 119 (1928)]. Färbung: H.E. M = 1 : 32

Färbemethoden ist begrenzt. Somit muß im Zweifelsfalle — einer Forderung Herxheimers entsprechend — die Struktur entscheiden. Die Vermehrung einwandfrei neurogener Strukturen wie Tastkörperchen und Ganglienzellen sind für Scherer nicht nur in der Diagnose dieser Blastome richtungweisend, sondern auch für ihre neuroektodermale Natur.

Die bei diesem Krankheitsbild gelegentlich zu beobachtenden Pigmentknötchen der Iris (Abb. 5, 6) stellen eine umschriebene stark pigmentierte Ansammlung von Spindelzellen dar. Sie können bei „formes frustes" der Erkrankung einen wertvollen diagnostischen Hinweis geben. In Anlehnung an die Theorie von Masson und Feyrter über die Entstehung der Naevuszellen ist ihre neuroektodermale Herkunft wahrscheinlich. Die Melanocyten der Uvea werden als Abkömmlinge der Neuralleiste angesehen. Anhand von Entwicklungsexperimenten am Hühnerembryo wies Brini 1951 erneut darauf hin. In gleicher Weise läßt sich zwanglos die starke Pigmentierung der Aderhaut-Neurofibrome unter anderem auch mit einer Vermehrung der ortsständigen neurogenen Melanocyten erklären. Dem pigmentierten Neurofibrom der Uvea liegt demnach eine blastomatöse Vermehrung des gesamten neuroepithelialen Gewebes der Uvea zugrunde.

Wie am Auge so sind auch am Zentralnervensystem die Veränderungen neuroepithelialer Natur. Neurinome des Opticus sind allerdings eine extreme Seltenheit und u. W. bei der generalisierten Neurofibromatose noch nicht mitgeteilt. Das gleiche gilt für die Mitbeteiligung des N. olfactorius. Diese Besonderheit ist durch die andere Entstehung dieser „Nerven" bedingt. Beiden Hirnnerven liegt zum Unterschied mit dem III. bis XII. Hirnnerven ein anderer histologischer Aufbau zugrunde. Es sind Hirnteile, die im Bau und in ihren Hüllen alle Merkmale des Zentralorgans tragen. Es fehlt dem Opticus die Schwannsche Scheide der „peripheren Nerven". Ein gleiches gilt für den Bulbus olfactorius.

Kommt es bei der Neurofibromatose zur Mitbeteiligung des Opticus, so liegen gliöse Tumoren, in der Regel Spongioblastome, vor. Eine primäre Opticusatrophie bei der Recklinghausenschen Erkrankung ist stets auf ein primäres Opticusgliom verdächtig. Nach Marshall (1956) stellt die Recklinghausensche Erkrankung 16,4% aller primären Opticusgliome (s. auch Walsh 1947, Davis 1940). Sie treten als diffus den Opticus durchsetzende Blastome auf. Durch Einwachsen in die Zwischenhirnregion kann es zu schweren inkretorischen Störungen kommen. Eine andere Form bildet die gliomatöse Umwachsung des Opticus (Einzelheiten bei Davis 1940). Auch am Großhirn stellen Spongioblastome eine nicht seltene Komplikation dar.

Der gliogene Charakter der Hirnblastome ergibt sich aus ihrem feingeweblichen Verhalten. Ob es bei dieser Erkrankung auch intra-

cerebrale, d. h. sog. „zentrale Neurinome“ gibt, ist zweifelhaft; nach Scherer (1934) sind gliöse Tumoren fehlgedeutet worden. Der Autor

Abb. 5. M. Recklinghausen. Pigmentknötchen der Iris (×). Beobachtung der Univ.-Augenklinik Tübingen

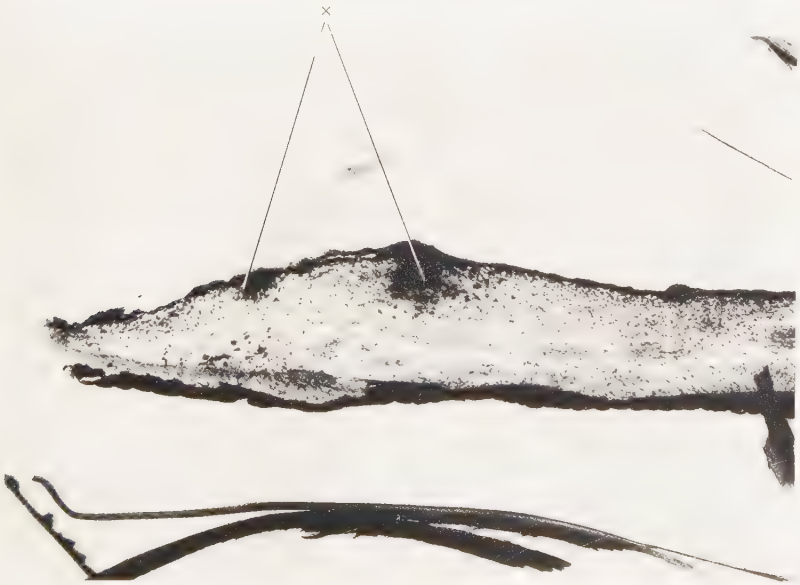


Abb. 6. Pigmentknötchen der Iris (×) bei M. Recklinghausen. Präp. Dr. Goldstein und Dr. Wexler [Arch. Ophthal. (Chicago) **3**, 288 (1930)]. Färbung: v. G. M = 1 : 32

konnte darstellen, daß die „zentralen Neurinome" von gliösen Proliferationsherden vorgetäuscht wurden. Für einen dysontogenetischen Prozeß spricht die Kopplung der Grundkrankheit mit anderen Fehlbildungen an Hirn und Auge.

Das Zentralnervensystem neigt bei dieser Erkrankung zu weiteren verschiedenartigen Veränderungen und Fehlbildungen: herdförmige Wucherung atypischer Ganglienzellen in Rinde und Marklager, sog. „zentrale Neurinome" (Bielschowsky 1927), diffuse Spongioblastome (Foerster und Gagel 1934, Santha 1935 u. a.), Angiome, Angioneurinome, Mikrogyrien, Heterotopien, dysraphische Störungen.

Auch das Auge weist gelegentlich Kopplungen mit Fehlbildungen auf: Kolobome des Opticus, Megalobulbi usw. Auf eine Fehlbildung läßt sich in einem Teil der Beobachtungen auch der Buphthalmus bei der Recklinghausenschen Erkrankung zurückführen. Es finden sich hierbei Dysplasien des Kammerwinkels und fehlerhafte Ausbildungen des corneoskleralen Trabekels (Abb. 7) (s. Kreibig 1949). Andere Autoren schuldigen den Befall der Ciliarnerven für die Dysregulation des intraocularen Druckes an (Davis 1939). Böck (1948) verweist auf die Rolle angioneurinomatöser Veränderungen in der Entwicklung eines Hydrophthalmus. Ebenfalls eine koordinierte Fehlbildung sind die bemarkten Nervenfasern am Fundus (Fischer 1925, Moore 1931), Goldsmith 1949, Reese 1937) und die seltene von Stallard 1938 und von White und Loewenstein 1946 beschriebene neuroektodermale Verbildung der Papille.

Bei der von Recklinghausenschen Erkrankung handelt es sich um eine neuroektodermale Dysplasie mit blastomatösem Einschlag. *Formalgenetisch* ist eine Bewegungshemmung der Schwannschen Zellen auf ihrem Weg von der Neuralleiste zur Peripherie anzuschuldigen. Dort, wo sie topisch fehlgelagert werden, kommt es zur Bildung des blastomatösen Gewebes. Für die Art und Ausbildung der Erkrankung spielt der Zeitpunkt der Abwanderungsstörung, somit die Terminationsperiode, eine Rolle. Die Abwanderung der Schwannschen Zellen erfolgt aus der Neuralleiste, die sich vermutlich beim Keimling in der 3. Embryonalwoche zu bilden beginnt. Nach Clara (1949), Hamilton, Boyd und Mossman (1946) ist nun die Ganglienleiste auch an der Bildung des Mesektoderms mitbeteiligt. Sie entwickelt nach Hamilton u. Mitarb. auch die Mesenchymzellen des Hüllraumes, Knorpelzellen sowie Pigment- und Mesenchymzellen für das Kopfskelet. Dies ist ein für uns wesentlicher Hinweis auf die pathogenetische Gemeinsamkeit von Naevi und Neurofibrom am Auge. A. B. Reese (1951) machte bereits auf das gleichzeitige ipsilaterale Vorkommen von Naevi und Neurofibromatose aufmerksam. Allem Anschein nach muß in der Lokalisation der Naevi und Neurofibrome am Auge und an der Gesichtshaut die „Trigeminus-

leiste" eine Rolle spielen. Die Trigeminusleiste ist ein Teil der kraniellen Ganglienleiste, die weiterhin noch die „Facialis-Leiste" und „Glossopharyngicus-Vagusleiste" liefert. Der Zeitpunkt des Auftretens der Fehlbildungen ist — wie im übrigen die Entwicklung der beiden Organe — an Auge und Hirn weitgehend gleich.

Chormatophoren der Aderhaut treten bereits beim 72 mm-Embryo (13. Embryonalwoche) auf. Die Differenzierung des Ciliarkörpers beginnt

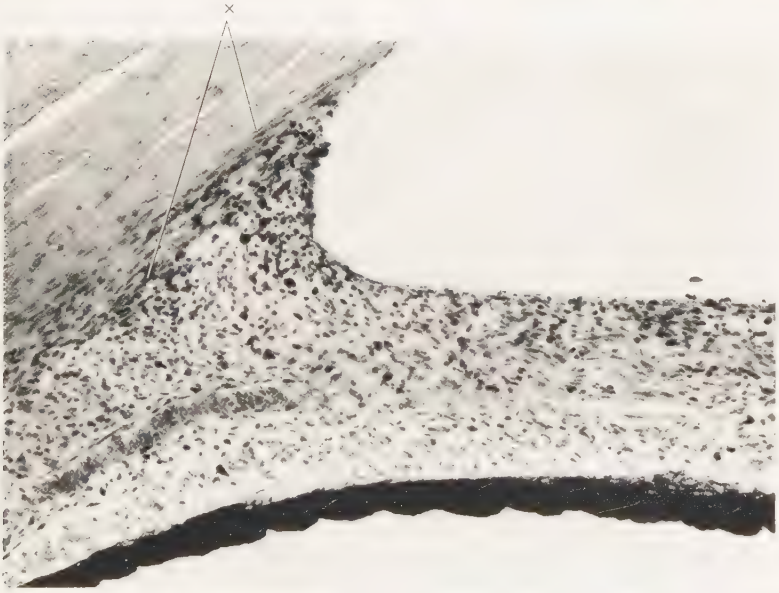


Abb. 7. Dysplasie des Kammerwinkels bei M. Recklinghausen. Verlegung des Kammerwinkels durch die hochgezogene Iriswurzel. Fehlerhafte Ausbildung des Trabekelsystems (×). Präp. Prof. Ashton. Färbung: H.E. M = 1 : 125

gegen Ende der 12. Embryonalwoche. Die Irisentwicklung setzt zur 14. Embryonalwoche ein. Innerhalb dieses Zeitraumes muß es also zur Manifestation der Fehlbildung kommen. Am Hirn spricht für diesen Zeitpunkt das Auftreten zentraler Spongioblastome, fehlerhafter Gliotisation usw., die der Ausdruck einer koordinierten Differenzierungsstörung der abwandernden Spongioblasten sind. Auf einen so frühen Zeitpunkt weist am Zentralorgan auch die Kombination mit dysraphischen Fehlbildungen hin, denen eine Störung im Schluß des Neuralrohres zugrunde liegt (Spina bifida-Komplex, Balkenmangel usw.). Diese gelegentlich zu beobachtenden Schlußstörungen treten nämlich noch in den ersten 4 Embryonalwochen auf.

Die *teratogenetische Terminationsphase* kann sich u. E. bei der von Recklinghausenschen Erkrankung über einen längeren Zeitraum

erstrecken, und zwar, wie aufgezeigt, von der 4. bis spätestens 14. Embryonalwoche. Je später die Termination eintritt, je geringer auch das Ausmaß der Fehlbildungen und die Häufigkeit koordinierter Verbildungen.

Eine ebenfalls neuroektodermale Dysplasie an Auge und Hirn stellt die *Tuberöse Sklerose Bourneville* dar.

Abb. 8. Netzhauttumoren (×) bei Tuberöser Sklerose, die in der Faserschicht gelegen sind. Die Netzhaut ist artefiziell abgehoben. Präp. Prof. Hallervorden. Färbung H. E. M 1:32

Die am Fundus auftretenden Tumoren sind gliöse Blastome des Papillenrandes und der Netzhaut. Die Tumoren sind gelegentlich multipel, scharf begrenzt und liegen vornehmlich in der Opticusfaserschicht. In der Regel bleiben die daruntergelegenen Ganglienzellen erhalten (Abb. 8, 9). Ein Vorkommen dieser Tumoren in tieferen Netzhautschichten, wie in Wagners Beobachtung (1955), ist selten; hier fand sich ein papillennaher Tumor in der Schicht der äußeren Körnerzellen und im Anschluß hieran ein Tumor in der Schicht der Nervenfasern. Feingeweblich glich dieser Tumor den sonst üblichen Netzhauttumoren. Die länglichen oder ovalen Zellen der Blastome sind häufig fasciculär angeordnet. Sie sind gelegentlich regressiv verändert, weisen aber keine stärkere Polymorphie auf. van der Hoeve beschrieb auch großzellige Elemente. Vor allem die Papillentumoren neigen zu regressiven Veränderungen. Es werden Cysten, Verkalkungen und geschichtete Drüsen

beobachtet (Abb. 10a, b), wie sie in gleicher Form auch in den Ventrikeltumoren bei der Tuberösen Sklerose auftreten (s. Abb. 11).

Auch bei dieser Erkrankung ist die Übereinstimmung in Entwicklung und Ausbildung an Hirn und Auge vorhanden. Die Netzhauttumoren ähneln den Ventrikeltumoren des Hirns bei der Tuberösen Sklerose sehr

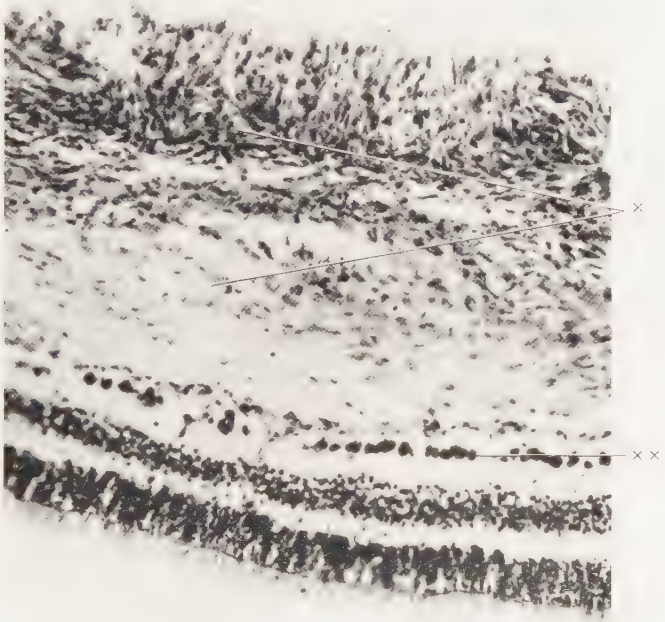


Abb. 9. Gliöser Netzhauttumor (×) bei Tuberöser Sklerose. Vorwiegend ovale und spindelige Zellen in einer faserigen Grundstruktur. Die Schicht der Opticus-Ganglienzellen ist unverändert (××). Kein infiltrierendes oder verdrängendes Wachstum. Präp. Prof. Hallervorden. Färbung: Nissl. M = 1:140

(Abb. 12). Die Ventrikeltumoren bestehen nach Bielschowsky aus großen, runden Zellen, aus fortsatzreichen, vielkernigen Zellen und schließlich aus spindelförmigen Elementen mit ovalen oder länglichen Kernen, die in Bändern und Zügen angeordnet sind. Die gliöse Natur der Tumorzellen wurde von diesem Autor nachgewiesen. Die letztere Zellform ist nun in erster Linie bei den intraocularen Tumoren vertreten. Sie können nach Feriz (1930) jedoch auch große, atypische Gliazellen enthalten. Nach Durchbruch des Tumors in die Hirnventrikel kann es auf dem Liquorwege zur Tumorabsiedlung kommen, und zwar in

ähnlicher Weise, wie es VAN DER HOEVE (1921) bei den cystischen Netzhauttumoren beschrieb.

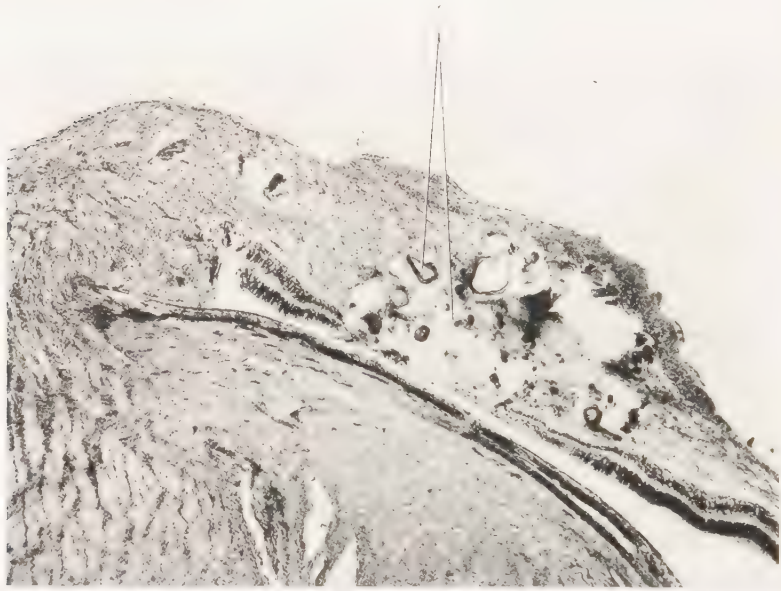


Abb. 10a. Papillennaher Netzhauttumor bei Tuberöser Sklerose mit cystischen Veränderungen und Einlagerungen von Corp. amylacea-ähnlichen Strukturen (×). Präp. Prof. VAN DER HOEVE [Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **111**, 1 (1923)]. Färbung: H.E. M = 1:32

Abb. 10b. Cystischer Papillentumor bei Tuberöser Sklerose mit reichlich Corp. amylacea Elementen (×). Bei (××) N. opticus. Präp. Prof. ZIMMERMAN und WALSH [Amer. J. Ophthal. **42**, 737 (1956)]. Färbung: H.E. M = 1:32

Am Auge wie auch am Hirn sind die Tumoren im allgemeinen gegen das ortsständige Parenchym gut abgegrenzt. Sie lagern reichlich faserige

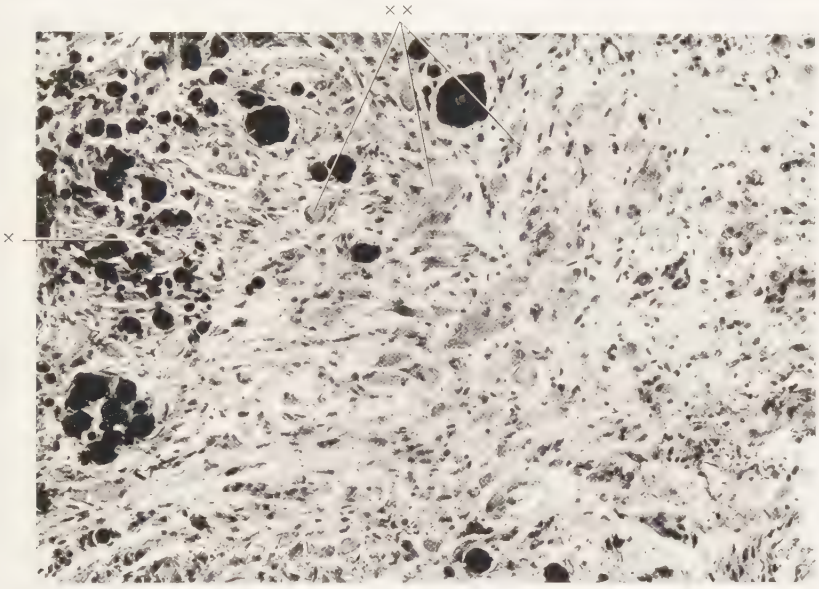


Abb. 11. Tumor in der Hirnventrikelwand bei Tuberöser Sklerose mit Corp. amylacea-Elementen (×) und großen runden Gliazellen (××). Präp. Prof. WAGNER[5]. Färbung: H.E. M = 1 : 220

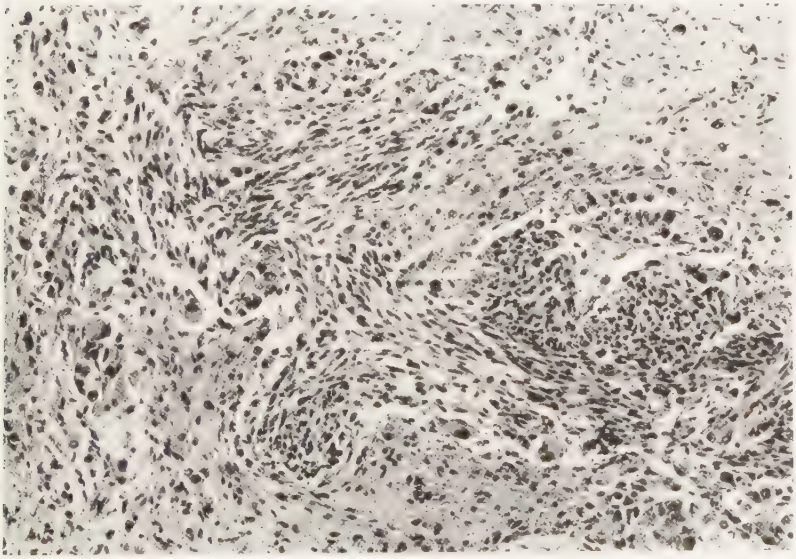


Abb. 12. Ventrikeltumor bei Tuberöser Sklerose. In diesem Teil des Blastoms sind vorwiegend längliche und ovale Zellen anzutreffen, wie man sie in den Netzhauttumoren findet. Präp. Prof. WAGNER [Klin. Mbl. Augenheilk. **130**, 577 (1957)]. Färbung: H.E. M = 1 : 125

Zwischensubstanz ein. van der Hoeve beschrieb Abweichungen vom normalen feingeweblichen Bau, nämlich einen Papillentumor, der sämtliche Schichten durchsetzte. Ein andermal fand er Wirbelbildungen. Es handelt sich um die gleichen Variationen, die auch in den Ventrikeltumoren auftreten können.

In Analogie zu den Hirntumoren bei dieser Erkrankung muß man auf die gliöse Natur der Netzhauttumoren schließen. Es handelt sich sehr wahrscheinlich um Spongioblasten als tumorbildende Elemente.

Vermutete man früher Überschußbildungen, gewissermaßen ein Zuviel an Hirnanlage in den Neubildungen, so stellt man heute neben der Migrationshemmung die blastomatöse Umwandlung der Neuroglia in den Vordergrund der formalen Genese; eine Spongioblastomatose mit Zeichen dauernder Weiterentwicklung. Hierbei bedarf es neben der Determination der Geschwulstanlage der Einwirkung realisierender Kräfte zur Entwicklung des Blastoms, um im Fetalleben und auch später nach der Geburt zur Manifestation der Tumoren zu führen; eine Annahme, die in gleichem Maße auch für die übrigen Phakomatosen gilt.

Die *formale Genese* weist Parallelen zur von Recklinghausenschen Erkrankung auf. Nach Bielschowsky ist die Abwanderung der Matrixzellen von der Ventrikelwand gehemmt. Vornehmlich sind hiervon die Spongioblasten betroffen.

Die Migrationsstörung ist mit einer mangelhaften Differenzierung verbunden. Die Organanlage selbst ist dabei nicht gestört. Betroffen werden vorwiegend Organe mit doppelwertigem Keimgewebe, so am Auge die Matrix mit der Bildung der Neuroglia und Neuroblasten, aus der sich die Ganglienzellen und die Nervenfaserschicht entwickelt. Am Hirn ist es die Matrix, die Neuro- und Spongioblasten liefert.

Die Termination der Migrationsstörung erfolgt bei der Tuberösen Sklerose zu einem früheren Zeitpunkt als bei der Neurofibromatose. Hierauf deuten am Hirn die Struktur der blastomatösen Veränderungen und ihre bessere Einordnung in die ortsständige Architektur (Hallervorden 1956). Die Tuberöse Sklerose zeigt mehr einen Mißbildungscharakter als Folge ihrer frühen Entstehung.

Für das Verständnis der Terminationsphase der Blastome an Auge und Hirn ist ein Hinweis auf die Reifungsstadien an diesen beiden Organen erforderlich. Die Reifungsabläufe im Zentralnervensystem lassen sich einerseits am Prozeß der Markscheidenbildung ablesen (myelogenetische Methode). Zum anderen bietet sich die Entwicklung der ventrikelnahen Keimlager, also das Verhalten der Matrix, für solche Untersuchungen an. Kahle (1951) hat am menschlichen Hirn ausführlich die Matrixphasen dargestellt und ihren Wert für die Bestimmung des Reifegrades einzelner Hirnteile aufgezeigt. Will man die Reifungs-

stadien an Auge und Hirn vergleichen, so ist dies naturgemäß nur mit Hilfe der zweiten Methode durchzuführen.

In früheren Phasen der Entwicklung sind Mittelhirn und Zwischenhirn verhältnismäßig weit vorangeschritten, während das Endhirn erst einen kleinen oralen Bezirk darstellt. In späteren Stadien tritt dann eine Verlangsamung des Wachstums der erstgenannten Anteile ein und es kommt zur mächtigen Massenzunahme des Endhirns mit Verlegung der Zwischenhirn- und Mittelhirnanteile in die Tiefe. Die Entwicklung des ontogenetisch jüngeren Endhirns ist also retardiert. Die Unterschiede in der Reifung zeichnen sich klar in der Myelogenese und Matrixentwicklung ab. — Kahle hat die zeitlichen Differenzen in den verschiedenen Hirnteilen am Anstieg und Aufbrauch der Matrix gezeigt.

Die Matrix, aus dem Neuroepithel gebildet, besteht aus stark vermehrungsfähigen indifferenten Zellen, die die Hirnhohlräume auskleiden und sich in Nerven- und Gliazellen differenzieren. Am ehesten zeichnen sich die Spongioblasten ab. Im Rahmen der Entwicklungsvorgänge kommt es zur Vermehrung und Differenzierung (Glia- und Neuroblasten), also zur Verbreitung der Matrix (Matrixanstieg), mit zunehmender Differenzierung zur Abnahme und schließlich zum Aufbrauch der Matrix (Matrixaufbrauch).

Am frühesten vollzieht sich der Matrixaufbrauch im Bereich des Rückenmarks, die Matrixumwandlung des Mittelhirns und Zwischenhirns ist bereits retardiert und die Entwicklung des Endhirns außerordentlich verspätet. Schädigungen zu diesem Zeitpunkt werden am Stammhirn und Endhirn ganz unterschiedliche Folgen haben, treffen sie doch einerseits Hirnteile, deren Migration bereits abgeschlossen ist, während andererseits in anderen Hirnteilen die Migration erst beginnt. Der Matrixaufbrauch des Zwischen- und Mittelhirns ist Ende des 3. bis Anfang des 4. Embryonalmonats abgeschlossen; im Endhirn wird er erst einige Monate nach der Geburt beendet. Das Endhirn bewahrt nach Kahle somit außerordentlich lange Zeit die Potenzen, die es später zu der gewaltigen Entfaltung befähigen.

Die Migration des Randschleiers der Netzhaut tritt nach Badtke etwa beim 8 mm-Embryo (5. Embryonalwoche) und nach I. Mann (1957) beim 12 mm-Embryo auf. Die Ganglienzellen beginnen sich bei Embryonen von 11,3 bis 13 mm Länge zu differenzierden (etwa 6. Embryonalwoche). Abgeschlossen ist die mitotische Bildung der Neuroblasten und ihre Abwanderung bis zum 4. Embryonalmonat.

Vergleicht man an Auge und Hirn die Phasen der feingeweblichen Differenzierung, so erkennt man, daß die zeitlichen Daten der Zellmigration und -differenzierung des nervösen Gewebes aus der Matrix weitgehend, vor allem mit dem Zwischenhirn, übereinstimmen. Ebenso

stimmen die formale Genese und die teratogenetische Terminationsphase der Störung überein.

Die Festlegung der *teratogenetischen Terminationsphase* ist, wie bei der Neurofibromatose, schwierig. Die Abwanderungsstörung muß früh einsetzen, d. h. an Auge und Hirn Ende des 1. bis Anfang des 2. Embryonalmonats. Sie tritt somit zu einem früheren Zeitpunkt ein, als er von I. Mann (1957) vermutet wird[1]. Hierauf deuten die gelegentlich mit der Tuberösen Sklerose auftretenden Fehlbildungen am Auge hin (Kolobome: Rintelen 1936, Goto 1939, François 1952 u. a.). Die teratogenetische Phase erstreckt sich über einen längeren Zeitraum, da außer der Beteiligung des III. und IV. Ventrikels (Matrixanstieg und -abbau Anfang 2. bis Mitte 3. Embryonalmonat) auch die beiden Seitenventrikel von Tumoren befallen werden (Beginn des Matrixanstiegs Ende des 3. Embryonalmonats).

Noch eine weitere Beobachtung weist auf einen frühen Zeitpunkt. Ein Organ, das bis zur 4. bis 5. Embryonalwoche in allen Teilen angelegt ist, wie das Rückenmark, zeigt keine Tumoren. Organe (Herz usw.), die in der 8. Embryonalwoche in der Struktur fertig vorliegen, weisen jedoch Blastome auf. Hieraus zieht Hallervorden den berechtigten Schluß, daß zwischen diesen beiden Zeitpunkten die Störung eingesetzt haben muß.

Neben den beiden neuroektodermalen Dysplasien an Auge und Hirn finden sich bei den Phakomatosen mesektodermale Dysplasien mit Fehlentwicklung des Gefäßsystems an den beiden Organen. Es sind dies die Angiomatose nach Sturge-Weber und die von Hippel-Lindauschen Angioblastome.

Die *encephalo-trigeminale Angiomatosis Sturge-Weber* zeigt an Hirn und Auge angiomatöse Verbildungen in den gefäßführenden mesenchymalen Schichten (Meningen und Aderhaut). Es handelt sich bei diesen Veränderungen um Angiome bzw. um Teleangiektasien und nicht um blastomatöse Bildungen wie bei der von Hippel-Lindauschen Erkrankung. Die Angiome der Chorioidea gleichen in ihrem Aufbau den solitär auftretenden Aderhautangiomen. Sie bestehen aus dünnwandigen, gut gefüllten Gefäßen mit nur geringer Bindegewebseinlagerung. Ein normaler Aufbau der Gefäßwand ist nicht vorhanden. Zwischen Netzhaut und Aderhaut können z. T. ausgedehnte kalottenartige Verkalkungen mit Knochenstruktur auftreten. In der Netzhaut resultieren u. U. schwere degenerative Veränderungen. Ciliarkörper und Iris können gleichfalls Sitz eines Angioms sein. Ein infiltrierendes Wachstum wird nicht beobachtet.

[1] I. Mann legt den Beginn der von Recklinghausenschen und Bournevillschen Krankheit zwar auch in die formative Phase der Embryonalentwicklung. Sie datiert sie jedoch am Hirn in den 3. Monat und vermutet für das Auge den Beginn um den 4. und 5. Embryonalmonat.

Auf die mit dem Aderhautangiom einhergehende intraoculare Drucksteigerung und ihre Genese soll nicht im einzelnen eingegangen werden. Das Glaukom wird in einem großen Teil der Mitteilungen als plethorisches Glaukom gedeutet (Elschnig 1918, Kreibig 1944). Aber auch Kammerwinkelanomalien (Safar 1923) sind anzuschuldigen, denen, ähnlich wie

Abb. 13. Flächenhaftes Angiom der weichen Hirnhäute bei M. Sturge-Weber (×). Ansicht der Hirnbasis. Befall des linken Temporo-occipital-Bereiches. Präp. Prof. Peters

bei der Hydrophthalmie der von Recklinghausenschen Erkrankung, eine korrelierte Fehlbildung zugrunde liegt. Weitere Einzelheiten zur Frage des Hydrophthalmus, Glaucoma chronicum simplex und Sekundärglaukoms beim Sturge-Weber finden sich bei Ballantyne 1930, Kreibig 1944 und François 1951).

Im Vordergrund der Hirnveränderungen stehen gleichfalls flächenhafte Angiome und Teleangiektasien der weichen Häute im Bereich des Occipitalhirns, die meistens linksseitig auftreten (Abb. 13). In der Pia

finden sich Konvolute stark erweiterter und gefüllter Gefäße. Ebenso wie beim Aderhautangiom ist nur zartes Bindegewebe eingelagert und der Wandaufbau der Gefäße atypisch. Die unter dem Angiom liegenden atrophischen Hirnwindungen weisen dichte, röntgenologisch faßbare, konfluierende Verkalkungen auf, die in der 2. und 3. Rindenschicht am dichtesten sind (Abb. 14). Vielfach beobachtet man, daß die Verkalkungen in diesen Schichten an die Gefäße gebunden sind.

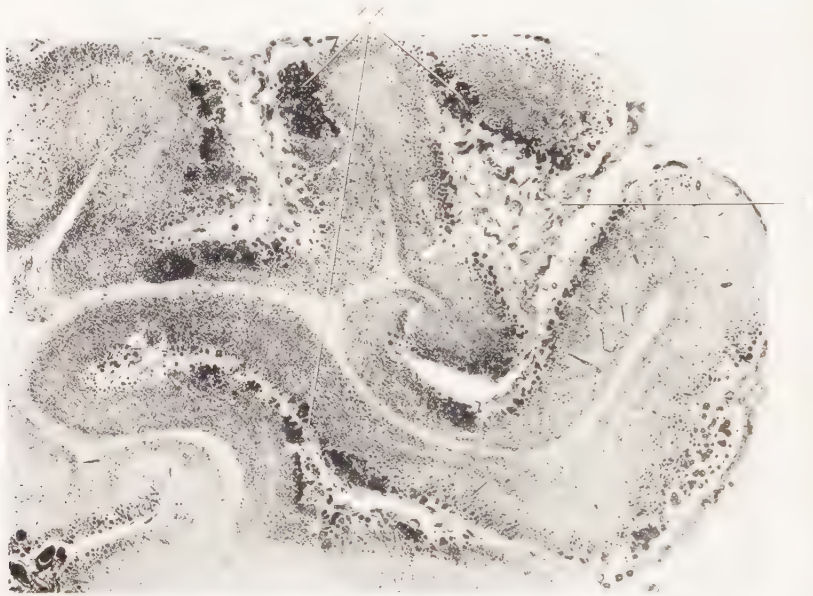


Abb. 14. Angiom der weichen Häute (×) des Occipitalhirns. Starke Verkalkungen in der Hirnrinde (××) mit ausgedehnten Zelluntergängen. Präp. Prof. Peters. Färbung: Nissl. Schwache Vergrößerung

Die Verkalkungen am Auge und besonders am Hirn waren Gegenstand mannigfacher pathogenetischer Erörterungen. Am Auge kommt es zunächst zur Bildung einer homogenen Substanz zwischen Aderhaut und Netzhaut, die später verkalken kann. Sie wird im allgemeinen für ein Produkt des retinalen Pigmentepithels gehalten, an der sich in späteren Stadien das Mesenchym beteiligen kann. Diese Gewebsplatten können jedoch auch fehlen (Böke 1957). Es bietet sich am Auge kein Anhalt dafür, daß es sich bei der Verkalkung um einen koordinierten Vorgang handeln könnte. Es liegt vielmehr ein sekundärer Prozeß vor.

Am Hirn sind die Verkalkung und Atrophie des betroffenen Hirnteils ebenfalls sekundärer Art. Als Folge trophischer Störungen bei der Angiomatose der Hirnhäute kommt es zunächst zur Ausscheidung kolloidaler Eiweißkörper mit langsam einsetzender sekundärer Ver-

kalkung (van Bogaert 1950, Peters 1937). Der Vorgang ist dem am Auge vergleichbar. Die zentrale Verkalkung kann trotz früher Manifestierung der klinischen Symptome erst Jahre später röntgenologisch nachweisbar sein. Die intracerebralen Verkalkungen sind für die Sturge-Webersche Erkrankung typisch, kommen jedoch auch bei Dysproteinämien (Peters 1956) und Hirntumoren vor. Das Auftreten der Verkalkungen mit Haut- oder Aderhautangiomen gibt jedoch einen differentialdiagnostischen Hinweis.

Ein Teil der Autoren hält die Angiomatose der weichen Häute für primär und die Hirnveränderungen für sekundär. Sie führen die Erkrankung somit auf eine mesenchymale Fehlbildung zurück (Olivecrona 1936, Peters 1957). Andere vermuten eine koordinierte mesodermale und ektodermale Fehlbildung (Kalischer 1901, Krabbe 1934, Falk 1950 u. a.). Falk (1950) erklärt das Vorkommen von Hirnatrophien, Mikrogyrien und Mikrencephalien beim Sturge-Weber mit einer Kombination von meso- und ektodermaler Fehlbildung. Es kann sich bei den beschriebenen Hirnatrophien jedoch auch durchaus um sekundäre Folgen der frühzeitig eintretenden Grundkrankheit handeln. Auch das gelegentliche Vorkommen exogener Faktoren in der Entwicklung einer Mikrencephalie wurde beobachtet, so daß auch hierbei der Gedanke an eine sekundäre, sehr frühzeitige Schädigung im Verlauf der pirmären Fehlbildung (Sturge-Weber) nicht ganz von der Hand zu weisen ist. Die rein mesenchymale Beteiligung des Auges mag einen Hinweis geben, daß es sich auch am Hirn gleichfalls um eine primär mesenchymale Fehlbildung handelt, bei der allerdings auch neurogene Faktoren mitbestimmend sind. So betreffen im größten Teil der Beobachtungen die cutanen und cerebralen Angiomatosen das Ausbreitungsgebiet des Trigeminus. Cushing (1906) vermutete als Ursache hierfür eine mangelhafte Ausbildung des Ganglion Gasseri. Kautzky (1949) hat die Bedeutung des Trigeminus für die Erkrankung besonders betont. Er glaubt, praktisch regelmäßig bei Ausbreitung des Hautnaevus im Bereich des 1. Trigeminusastes eine Occipitallappenbeteiligung zu finden. Bei Befall des Versorgungsgebietes vom 1. und 2. Trigeminusast ergab sich gelegentlich ein Übergreifen auf parietale und hintere Stirnhirnanteile. Betraf der Gesichtsnaevus alle drei Trigeminusäste, so war nach Kautzky die gesamte ipsilaterale Hemisphäre befallen. Nach dem Autor ist die Angiomatose an das Versorgungsgebiet sensibler bzw. an die ihnen beigeordneten parasympathischen Fasern gebunden. Ihren Einfluß auf die Vasodilatation macht er für die Weitstellung der Gefäße und gelegentlichen Hyperplasien der Haut und Knochen verantwortlich (siehe auch Kreibig 1944). Die Aderhaut wird ebenfalls vom Trigeminus (1. Ast) parasympathisch versorgt. Anderson (1939) macht darauf aufmerksam, daß das Glaukom stets mit einer Angiomatose der Lider

oder Bindehaut vergesellschaftet ist. Gesetzmäßigkeiten in der Kopplung des Glaukoms mit einer Angiomatosis bestimmter Ausbreitungsgebiete der Hirnhäute sind u. W. nicht bekannt.

Der Einfluß nervaler Faktoren wird angesichts der Eigenart des Ausbreitungstypus der Naevi im Trigeminusgebiet nicht von der Hand zu weisen sein. Auf der anderen Seite gibt es Abweichungen von diesem Verteilungsschema. Ferner spricht die Kopplung mit weiteren vasalen Fehlbildungen für die dominierende Rolle des Mesenchyms (Kavernome, arteriovenöse Aneurysmen, Lindau-Tumoren des Mittelhirns, Angiome der Brücke). Man kann vermuten, daß bei der Determination der Fehlbildung, die noch vor der Neurulation erfolgt, eine Schädigung im Bereich der Kopfganglienleisten erfolgt, die neben einem großen Teil des Visceralskelets auch das Ganglion Gasseri mit seinen Nerven bildet.

Die Angiomatose der Aderhaut und Meningen stellt nach unserer Ansicht eine vorwiegend mesenchymale oder besser, eine mesektodermale Fehlbildung mit sekundären Folgen an Retina und Hirnparenchym dar. In ihrer Topik spielen nervale Faktoren eine wesentliche Rolle, wobei die Erklärung hierfür durch den Ursprung des Mesenchyms aus dem Ektoderm erleichtert wird.

Formalgenetisch liegt eine Störung in der Differenzierung der mesenchymalen Hüllen des Auges und des Hirns, aus denen sich die Aderhaut und Meningen entwickeln, vor. Der Begriff Mesenchym besagt embryonales Bindegewebe und gibt keinerlei Deutung darüber, aus welchem Keimblatt sich das Mesenchym entwickelte. Die Leistung der Keimblätter ist keineswegs spezifisch bezüglich der Art des von ihm gebildeten Gewebes. So kann die ektodermale Neuralleiste Mesenchym, Knorpel, Melanocyten usw. bilden. Sklera, Uvea und Opticushülle werden sehr wahrscheinlich mesektodermal gebildet (Ostertag 1957). Aderhaut und Meningen sind mesektodermalen Ursprungs. Sie gehen vom Neuroektoderm (Kopfganglienleiste) aus, das einen großen Teil des Viscerokraniums aufbaut und nach der heutigen Auffassung auch mesenchymale Strukturen liefert (Lehmann 1945, Hörstadius 1950).

Die Differenzierungsvorgänge der Hüllen an Auge und Hirn (Aderhaut-Meningen, Sklera-Dura) sind grundsätzlich gleich. An beiden Organen entwickelt sich aus einer primitiven Mesenchymhülle eine innere lockere, gefäßreiche Schicht, die sich weiter aufgliedert (Chorioidea mit Lam. capillarum und vasculosa, Meningen mit Pia mater und Arachnoidea) und eine äußere, dichtzellige, fibröse Bindegewebsschicht (Sklera, Dura mater).

Die mesenchymale Augenhülle des Augenbechers wird früh angelegt. Sie findet sich schon im Stadium der Augenblase und bildet beim 32 mm-Embryo (Anfang 3. Embryonalmonat) ein dichtes Gefäß-

netz. Dieser Zeitpunkt entspricht voll dem der Entwicklung der Meningen des Hirns. Die *teratogenetische Terminationsphase* muß somit etwa in die 4. bis 5. Embryonalwoche gelegt werden.

Bei der *Angiomatosis retinae et cerebelli von Hippel-Lindau* steht am Hirn wie am Auge die Progredienz der Angioblastome mit Blutungen und Exsudationen im Vordergrund (Abb. 15). Hierbei können die sekundären Folgen der Blastome an Auge und Hirn klinisch durchaus im Vordergrund stehen.

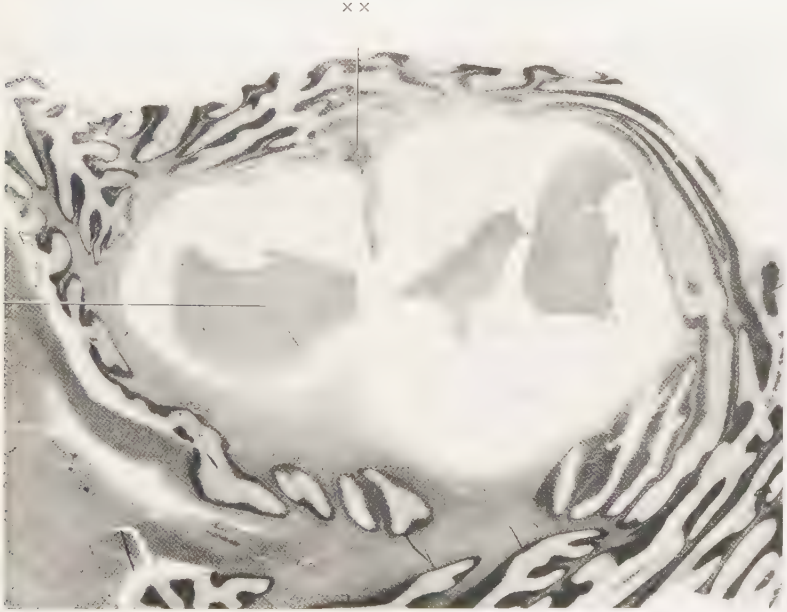


Abb. 15. Kleinhirncyste (×) bei Lindau-Tumor. Die Cyste wird von einem homogenen Exsudat ausgefüllt. Das Angioblastom (××) liegt im Kleinhirn nahe der Cystenwand und ist relativ klein. Präp. Prof. Peters. Färbung: v. G. M – 1 : 3

Bei der von Hippel-Lindauschen Erkrankung wurde bereits mehrfach auf die Einheit der Augen- und Hirntumoren hingewiesen (Lindau 1926, 1927, Collins 1930, Reese 1951) (Abb. 16 und 17). Das feingewebliche Bild der Blastome, die an Auge und Hirn multipel auftreten können, wird an beiden Organen bestimmt durch netzförmig angeordnete Capillaren und größere Gefäße mit atypischem Wandaufbau (Abb. 18a, b). Zwischen diesem Reticulum treten Gruppen von „Zwischenzellen" auf, die polygonal geformt und häufig degenerativ verändert sind. Es handelt sich allem Anschein nach um Angioblasten, also um tumoreigene Zellelemente. Die Angioblastome der Netzhaut werden von auffallend großen und geschlängelten Gefäßen gespeist. In ähnlicher Weise sind die im allgemeinen auf das Metencephalon und

Rückenmark beschränkten Angioblastome des Hirns von vermehrten und geschlängelten Venen und Arterien überzogen.

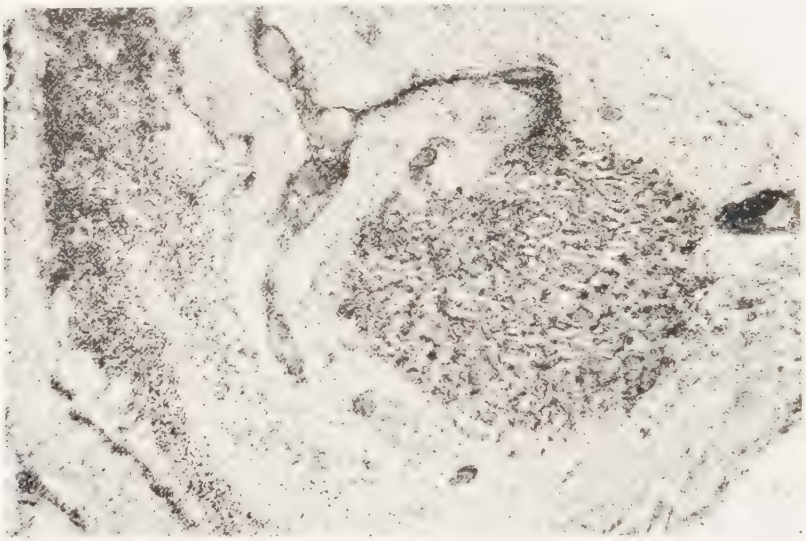


Abb. 16. Angioblastom des Kleinhirns. Ausschnitt aus Abb. 15. Es zeigt sich eine mäßige Umgebungsreaktion der Glia und Gefäße. Färbung: v. G. M = 1 : 32

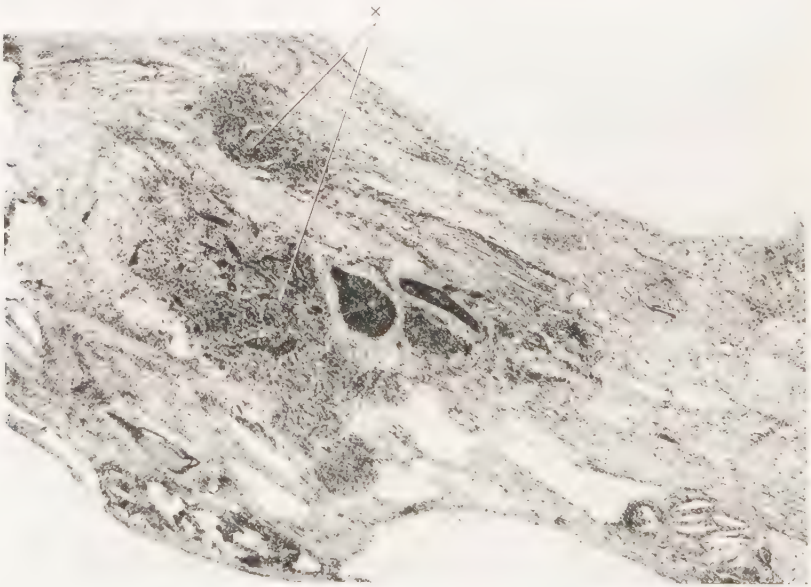
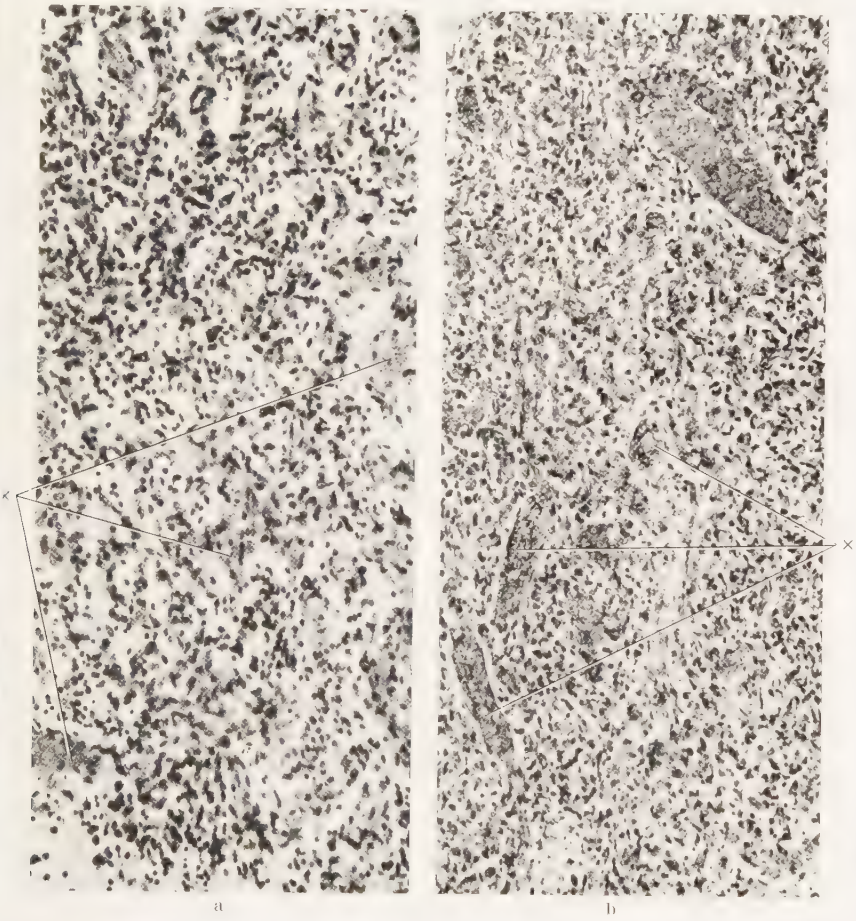


Abb. 17. Angioblastom der Netzhaut bei M. v. Hippel-Lindau. In der völlig abgehobenen, stark degenerativ und cystisch veränderten Netzhaut kommen zwei Tumoren zur Darstellung (×). Präp. Prof. Kreibig. Färbung: v. G. M = 1 : 32

Die Wachstumstendenz gleicht sich an Auge und Hirn. Die Netzhauttumoren wachsen langsam infiltrierend, können in die Chorioidea eindringen (Guzmann 1915), ja selbst in die Linse und Hornhaut vordringen (Collins 1930) und letzthin auch die Sklera perforieren (Berger



a b

Abb. 18a u. b. Gegenüberstellung der histologischen Bilder des Angioblastoms der Netzhaut (a) und des Kleinhirns (b). Die gefäßreichen (×) und zellreichen Tumoren gleichen sich weitgehend. Ausschnitte aus Abb. 16 und 17. Färbung: v. G. M = 1 : 140

und Vallée 1931, Walsh 1947). Am Hirn infiltrieren die Blastome ebenfalls gelegentlich in die umgebende Hirnsubstanz und vermögen in Dura, Knochen und Muskel einzuwachsen.

Die am Auge zu beobachtende Gliosis retinae und Verkalkungen werden am Hirn vermißt. Es handelt sich offensichtlich um sekundäre,

ortsspezifische Reaktionen der Retina (Berblinger 1922, Marchesani 1930, Reese 1951 u. a.).

Formalgenetisch liegt eine Störung zu Beginn der Differenzierung des retinalen und intracerebralen Gefäßsystems vor. Erste Zeichen einer Netzhautvascularisierung werden beim 90 mm-Embryo (etwa 14. Embryonalwoche) beobachtet (Enema 1941). Sie geht langsam vor sich und ist im 8. Monat allgemein beendet. Die Gefäßentwicklung innerhalb der Hirnsubstanz beginnt ebenfalls relativ spät und zwar im hinteren Hirnstamm. Dies mag einen Hinweis auf die bevorzugte Lokalisation von Lindau-Tumoren in dieser Region geben. Beim 100 mm-Embryo (etwa 14. bis 16. Embryonalwoche) finden sich noch keine Unterschiede in der Dichte des capillären Netzes zwischen grauer und weißer Hirnsubstanz. Bei einer Größe von 39 cm ist die intracerebrale Vascularisation im Prinzip beendet und mit dem Gefäßsystem des Erwachsenen vergleichbar (Luna 1920). Dieser Zeitpunkt (8. Monat) entspricht durchaus dem des retinalen Gefäßsystems.

Die *Terminationsphase* an Hirn und Auge muß im Beginn dieser Gefäßentwicklungen, nämlich im 4. Embryonalmonat, liegen. Das Tumorwachstum geht langsam vonstatten, so daß die klinische Manifestation meist sehr viel später eintritt, allerdings wurden retinale Angioblastome von Bergstrand, Oliyecrona und Tönnis 1936 bereits beim Fetus beobachtet (s. auch Emanuel 1915, Appelmans 1947 usw.).

Es ist nicht zu verkennen, daß die gleichzeitige Betrachtung von Augen- und Hirnveränderungen bei Phakomatosen weitgehende histologische und formalgenetische Gemeinsamkeiten aufdeckt.

Das Gemeinsame der Erkrankung an Auge und Hirn wird durch die gleiche biologische Wertigkeit der Blastome an beiden Organen und durch die Beobachtung von Übergangsformen einzelner Phakomatosen an Auge und Hirn weiter betont.

So neigt am Nervensystem die von Recklinghausensche Erkrankung zu malignen Entartungen. Am Auge wurden bei dieser Erkrankung mehrfach Aderhaut-Melanoblastome mitgeteilt (Berblinger 1915, Björneboe 1934, Wheeler 1937, Bair und Love 1937, Gartner 1940, Stradov 1941). Die Hirnventrikeltumoren bei der Tuberösen Sklerose bleiben im allgemeinen begrenzt, wachsen verdrängend und zeigen dieses Verhalten auch am Auge.

Bei der Sturge-Weberschen Angiomatose findet sich an Auge und Hirn kein progressives oder infiltrierendes Wachstum. Die sekundären Folgen bestimmen die Zunahme der klinischen Symptomatik. Die von Hippel-Lindauschen Tumoren hingegen wachsen an Auge und Hirn infiltrierend.

Im allgemeinen stellen die vier Phakomatosen in sich geschlossene Syndrome dar (Koch 1942). Man kennt jedoch Übergangsformen sowohl am Hirn als auch am Auge. Am Hirn wurde die Kombination: von Recklinghausen und Tuberöse Sklerose (Scherer 1934), Sturge-Weber und v. Recklinghausen, Sturge-Weber und Lindau-Tumoren (van Bogaert 1950) beobachtet. Innerhalb einer Familie können die verschiedenen Formen der Phakomatosen vorkommen.

Angiomatöse Verbildungen an der Retina bei Tuberöser Sklerose beschrieben Löwenstein und Steel 1941. Gliome der Netzhaut bei der von Recklinghausenschen Erkrankung teilte van der Hoeve (1923) mit. Sie konnten allerdings nicht histologisch untersucht werden. Stallard (1938) fand bei der Mutter einen Lindau-Tumor und beim Sohn einen Opticus-Tumor bei von Recklinghausenscher Erkrankung.

Unsere Vorstellungen über die Normogenese des Embryo und seiner Organsysteme erlauben es, die an verschiedenen Organen auftretenden Verbildungen bei Mißbildungssyndromen formalgenetisch und bezüglich ihrer Terminationsphasen zu vergleichen. Es zeigte sich bei den Phakomatosen, daß die Fehlbildungen an Hirn und Auge zu den gleichen Entwicklungsphasen eintreten und auch in ihrer formalen Genese übereinstimmen. In der Gruppe der Phakomatosen scheint die Ausbildung der Fehlbildung (Termination) im 1. bis 4. Embryonalmonat zu erfolgen.

Es fällt nicht schwer, die Gründe für diese Übereinstimmung von Terminationszeit und formaler Genese zu finden, liegen sie doch in der Stellung des Auges als eines Teiles des Hirns begründet. Es zeigt sich nicht nur bei den Phakomatosen, sondern auch am Beispiel der Cyclopie-Arrhinencephalie-Gruppe, daß eine gesonderte Betrachtung von systematischen Fehlbildungen des Auges ohne Berücksichtigung der Entwicklung des Zentralnervensystems wenig sinnvoll erscheint. Nicht nur in der Phase der Primitiv-Entwicklung mit der Festlegung wichtiger, formbildender Funktionen der verschiedenen Keimbereiche, sondern auch in der Phase der primären Organogenese mit der histologischen Differenzierung des Primitiv-Organs stimmen die Entwicklungsabläufe an Hirn und Auge überein.

Bereits eingangs wiesen wir darauf hin, daß eine schematische Trennung, ob mesodermale oder ektodermale Fehlbildung, bei den Phakomatosen nicht dringlich ist. Die allzu strenge Auffassung von der Spezifität der Keimblätter ist heute nicht zuletzt unter dem Einfluß der Hörstadiusschen Publikationen mehr und mehr gelockert und der Erkenntnis gewichen, daß das Neuroektoderm mesenchymale Strukturen liefern kann. Hiermit wird auch die Zusammenfassung der Phakomatosen in einer Gruppe erleichtert, was besonders für die Einbeziehung der neurocutanen Angiomatosen gilt.

Definiert man die Fehlbildungen bei den Phakomatosen, so handelt es sich um *harmonische Mißbildungen* im Sinne von Lehmann (1955), d. h. um eine Störung der induktiven, topogenetischen und selbstorganisatorischen embryonalen Prozesse ohne primäre gewebsletale Vorgänge. Hierfür spricht auch die Einordbarkeit in eine Terminationsphase, somit die Phasenspezifität der Verbildungen. Eine autonome Organonormogenese ist nicht anzunehmen; gegen sie spricht die Mitbeteiligung mehrerer Organsysteme bei den Phakomatosen (multiple Tumoren der Haut, Niere, Leber, des Herzens usw.).

In der Normogenese erfolgt während der Gastrulation und Neurulation die morphologisch nicht sichtbare Determination der Selbstorganisierung von Anlagemustern und darauf die der Segration in organbildende Areale. Aus dem Entwicklungsexperiment weiß man, daß gegen Ende der Gastrulation die grobe regionale Aufgliederung der künftigen Neuralplatte festliegt. Die Induktion hierzu geht vermutlich vom Urdarmdach aus. Störungen der determinativen, zunächst also nicht sichtbaren Vorgänge, schaffen die Grundlage der später erst in der Organogenese zum Ausbruch kommenden Fehlbildung (d. h. während der Terminationsphase). Daß es sich bei den Phakomatosen um eine Störung schon der Determination handelt, dafür spricht der harmonische Charakter der Fehlbildung mit Fehlen von Residuen primär-degenerativer oder resorptionsentzündlicher Vorgänge, wie man sie bei einer später verursachten Mißbildung am Zentralorgan erwarten kann.

Während der Primitiv-Entwicklung werden die wichtigen Keimbereiche festgelegt und Störungen der determinativen Abläufe haben Fehlbildungen des komplexen Organs zur Folge (z. B. Cyclopie-Arrhincephalie-Gruppe). Die sich anschließende Phase der primären Organogenese ist entscheidend für Gestalt und Feinbau der Einzelorgane. Sie wird eingeleitet durch die Segregation, d. h. die Bildung abgegrenzter, organbildender Areale aus dem Blastem. Sie ist im Neuralbereich charakterisiert durch die autonome selbstorganisatorische Leistung. Zu diesem Zeitpunkt der beginnenden primären Organogenese ist nach unserer Meinung die Determination der umschriebenen, nicht degenerativen Fehlentwicklung bei den Phakomatosen zu vermuten.

Die kausale Genese der Phakomatosen soll nicht Gegenstand dieser Betrachtung sein; in ihr spielen endogene, genbedingte Faktoren die entscheidende Rolle, wie das Beispiel des familiären Auftretens, die Kopplung verschiedener Phakomatosen usw., zeigt (s. Koch u. a. 1959). Es wird jedoch auch an exogene, teratogenetisch wirksame Substanzen gedacht (Kissel 1959, Falk 1950).

Die Phakomatosen bieten eine Vielzahl von Verbildungen, von denen sich ein Teil an Hand der bekannten entwicklungsgeschichtlichen Daten formal deuten läßt. Es zeigt sich, daß es fehlerhaft ist, Entwick-

lungsstörungen der Organe, vor allem harmonischer Art, erst mit dem Auftreten der primitiven Organstruktur (z. B. der Augenblase) in Beziehung zu setzen, sondern daß diese sinnvoller anhand der entscheidenden determinativen Abläufe analysiert werden müssen. Ein Teil der Probleme muß — in Anwendung einer Formulierung von SCHERER — für die rein histologischen Hilfsmittel methodisch, für die eng „cellularpathologische" Betrachtungsweise gedanklich unlösbar bleiben. Eine Einbeziehung morphogenetischer Gesichtspunkte mag indes die Beurteilung erleichtern.

Zusammenfassung

Die Veränderungen an Auge und Hirn bei Phakomatosen lassen nicht nur im histologischen Bild, sondern auch in ihrer Morphogenese eine weitgehende Ähnlichkeit erkennen. Bei der Neurofibromatose (v. RECKLINGHAUSEN) und der Tuberösen Sklerose (BOURNEVILLE) werden vornehmlich neuroektodermale Strukturen betroffen. Bei der neurocutanen Angiomatose (STURGE-WEBER) und der Angiomatosis retinae et cerebelli (v. HIPPEL-LINDAU) stehen Störungen des Mesektoderms im Vordergrund. Am Beispiel der zeitlich eng korrelierten Terminationsphasen der Fehlbildungen an Auge und Hirn wird auf die anatomische und entwicklungsgeschichtliche Zusammengehörigkeit der beiden Organe hingewiesen.

Es ist zu betonen, daß bei Auge und Hirn gemeinsam betreffenden Fehlbildungen die formale Genese zu einem sehr frühen Zeitpunkt einsetzt. Die harmonischen Fehlbildungen bei Phakomatosen erfahren ihre Ausbildung im 1.—4. Embryonalmonat. Ihre Übereinstimmung an Auge und Hirn bezüglich der Terminationsphasen, des histologischen Aufbaues, der biologischen Wertigkeit und nicht zuletzt das Vorkommen von Übergangsformen spricht für eine Einordbarkeit der verschiedenen Syndrome unter dem gemeinsamen Begriff der Phakomatosen.

Literatur

ANDERSON, J. R.: Hydrophtalmia or congenital glaucoma. Its causes, treatment and outlook. London u. New York: Cambridge University Press 1939.

APPELMANS, M.: L'angiomatose de la rétine chez l'enfant. Arch. Ophtal. (Paris) **7**, 489 (1947).

BADTKE, G.: Die normale Entwicklung des menschlichen Auges. Der Augenarzt, Bd. 1, S. 243. Leipzig: Georg Thieme 1958.

BAIR, H. L., and J. G. LOVE: Acoustic neurofibroma associated with melanoepithelioma of the choroid. Successful removal of both tumors. Proc. Mayo Clin. **12**, 481 (1937).

BALLANTYNE, A. J.: Buphthalmos with facial naevus and allied conditions. Brit. J. Ophthal. **14**, 481 (1930).

BERBLINGER, W.: Zur Auffassung von der sog. v. Hippelschen Krankheit der Netzhaut. (Capilläres Hämangiom im verlängerten Mark.) Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **110**, 395 (1922).

Berger, L., et A. Vallée: L'Angio-réticulo-xanthome de la rétine. Ann. anat. path. **8**, 313 (1931).

Bergstrand, H., H. Olivecrona u. W. Tönnis: Gefäßmißbildungen und Gefäßgeschwülste des Gehirns. Leipzig: Georg Thieme 1936.

Bielschowsky, M.: Zur Histopathologie und Pathogenese der Tuberösen Sklerose. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **30**, 167 (1924).

Bielschowsky, M., u. M. Rose: Zur Kenntnis der zentralen Veränderungen bei Recklinghausenscher Krankheit. J. Psychol. Neurol. (Lpz.) **35**, 42 (1927).

Björneboe, M.: Primäres Melanosarkom des Gehirns, massenhafte Naevi pigmentosi der Haut, ausgedehnte Neurofibromatose der Hautnerven. Frankfurt. Z. path. Anat. **47**, 363 (1934).

Böck, J.: Über eingenartige Gefäßveränderungen am Auge bei v. Recklinghausenscher Neurofibromatose. Ber. 54. Zus. Dtsch. Ophthal. Ges., Heidelberg 1948, S. 275.

Bogaert, L. van: Pathologie des angiomatoses. Acta neurol. belg. **50**, 526 (1950).

Böke, W.: Ein Beitrag zur Klinik, Morphologie und Pathogenese des Aderhautangioms. Ophthalmologica (Basel) **134**, 372 (1957).

Brini, A.: L'origine du mélanoblaste choroidien. Faculté de Médicine de Strasbourg, Nr 56.

Callender, G. R., and C. A. Thipgen: Two neurofibromas in one eye. Amer. J. Ophthal. **13**, 121 (1930).

Clara, M.: Entwicklungsgeschichte des Menschen. Heidelberg: Quelle & Meyer 1949.

Collins, E. T.: Intraocular growths. Trans. ophthal. Soc. U.K. **14**, 141 (1894).

Craig, J. M.: Encephalo-trigeminal angiomatosis. J. Neurol. Psychiat. **8**, 315 (1949).

Cushing, H.: Cases of spontaneous intracranial haemorrhages associated with trigeminal naevi. J. Amer. med. Ass. **47**, 178 (1906).

Davis, F. A.: Plexiform neurofibromatosis (Recklinghausen's disease) of the orbit and globe with associated glioma of the optic nerve and brain. Report of a case. Arch. Ophthal. (Chicago) **22**, 761 (1939).

Davis, F. A.: Primary tumors of the optic nerve. (A phenomene of Recklinghausen's disease). Arch. Ophthal. (Chicago) **23**, 957 (1940).

Elschnig, A.: Beiträge zur Glaukomlehre. 4. Naevus vasculosus mit gleichseitigem Hydrophthalmus. Z. Augenheilk. **39**, 189 (1918).

Emanuel, C.: Anatomischer Befund bei einem Fall von Angiomatose der Retina (v. Hippelsche Krankheit). Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **90**, 344 (1915).

Ennema, M. C.: Vaskularisation der Netzhaut. Ned. T. Geneesk. **1941**, 1147.

Falk, W.: Beitrag zur Ätiologie und Klinik der Sturge-Weberschen Krankheit. Z. Kinderheilk. **5**, 175 (1950).

Feriz, H.: Ein Beitrag zur Histopathologie der Tuberösen Sklerose. Virchows Arch. path. Anat. **278**, 690 (1930).

Feyrter, F.: Über die vaskuläre Neurofibromatose, nach Untersuchungen am menschlichen Magen-Darmschlauch. Virchows Arch. path. Anat. **317**, 221 (1949).

Fischer, H.: Beitrag zur Recklinghausenschen Krankheit. Mißbildungen am Auge, besonders die markhaltigen Nervenfasern der Netzhaut. Derm. Z. **42**, 143 (1925).

Foerster, O., u. O. Gagel: Ein Fall von Recklinghausenscher Krankheit mit fünf nebeneinander bestehenden verschiedenartigen Tumorbildungen. Z. ges. Neurol. Psychiat. **138**, 339 (1932).

Foerster, O., u. O. Gagel: Zentrale diffuse Schwannose bei Recklinghausenscher Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **151**, 16 (1934).

Fran ois, J.: Angiomatose oculo-cutanée de Lawford. Acta neurol. belg. **8**, 503 (1951).
Fran ois, J., et J. P. Deweer: Sclérose tubéreuse cérébrale de Bourneville. Ophthalmologica (Basel) **124**, 321 (1952).
Gartner, S.: Malignant melanoma of the choroid and von Recklinghausen's disease. Amer. J. Ophthal. **23**, 73 (1940).
Goldsmith, J.: Neurofibromatosis associated with tumors of the optic papille. Arch. Ophthal. (Chicago) **41**, 718 (1949).
Goldstein, I., and D. Wexler: Melanosis uveae and melanoma of the iris in neurofibromatosis (Recklinghausen). Arch. Ophthal. (Chicago) **3**, 288 (1930).
Goto, H.: Über den Fundusbefund der zwei Fälle von Bournevill-Pringlescher Phakomatosis. Chuo-Ganka-Iho **31**, 9 (1939). Ref. in Zbl. ges. Ophthal. **44**. 62 (1939).
Guzzmann, E.: Zur Histologie der Gliosis retinae diffusa. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **89**, 323 (1915).
Hallervorden, J., u. W. Krücke: Die tuberöse Hirnsklerose. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. XIII/4, S. 602ff. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.
Hamilton, W. J., J. D. Boyd and H. W. Mossman: Human embryology. Cambridge: W. Heffer & Sons, lim. 1946.
Hörstadius, S.: The neural crest. Its properties and derivatives in the light of experimental research. London: Oxford University Press 1951.
Hoeve, T. van der: Augengeschwülste bei der Tuberösen Hirnsklerose (Bourneville). Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **105**, 880 (1921).
Hoeve, T. van der: Augengeschwülste bei der Tuberösen Hirnsklerose (Bourneville) und verwandten Krankheiten. II. Histologischer Teil und weitere klinische Mitteilungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **111**, 1 (1923).
Hoeve, T. van der: Eye diseases in tuberose sclerosis of the brain and in Recklinghausen's disease. Trans. ophthal. Soc. U.K. **43**, 534 (1923).
Hoeve, T. van der: Phacomatoses. In A. Sorsby, Modern trends in Ophthalmology London: Butterworth & Co. 1940.
Kahle, W.: Studien über die Matrixphasen und die örtlichen Reifungsunterschiede im embryonalen menschlichen Gehirn. I. Mitteilung. Dtsch. Z. Nervenheilk. **166**, 273 (1951).
Kalischer, S.: Ein Fall von Teleangiektase (Angiom) des Gesichtes und der weichen Hirnhaut. Arch. Psychiat. Nervenkr. **34**, 171 (1901).
Kautzky, R.: Die Bedeutung der Hirnhaut-Innervation und ihre Entwicklung für die Pathogenese der Sturge-Weberschen Krankheit. Dtsch. Z. Nervenheilk. **161**, 506 (1949).
Koch, G.: Considérations nouvelles sur l'hérédité des maladies de Sturge-Weber et de v. Hippel-Lindau. 2e Colloque internat. sur les malformations congénitales de l'encéphale. Paris, Oct. 1959.
Krabbe, K. H.: Phacomatosis in neurology. Kopenhagen: E. Mungsgaard 1941.
Kreibig, W.: Zur klinischen Diagnose des Aderhautangioms. Klin. Mbl. Augenheilk. **107**, 597 (1941).
Kreibig, W.: Feuermal des Gesichtes, Glaukom und Skeletveränderungen. Klin. Mbl. Augenheilk. **110**, 208 (1944).
Kreibig, W.: Über Neurofibromatose des Auges. Klin. Mbl. Augenheilk. **114**, 428 (1949).
Kyrieleis, W.: Ein Neurinom am Limbus corneae. (Zugleich ein Beitrag zur Klinik und Pathogenese der intrascleralen Ciliarnervenschleifen.) Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **119**, 119 (1928).
Lebas, P.: Les syndromes oculo-cutanes. Impr. méd. et scient. Bruxelles 1959.

Lehmann, F. E.: Die embryonale Entwicklung. Entwicklungsphysiologie und experimentelle Teratologie. In Handbuch der allgemeinen Pathologie, Bd. VI/1. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1955.

Lindau, A.: Studien über Kleinhirncysten. Bau, Pathogenese und Beziehungen zur Angiomatosis retinae. Acta path. microbiol. scand. **1**, 1 (1926).

Loewenstein, A., and J. Steel: Retinal tuberous sclerosis (Bournevilles disease). Amer. J. Ophthal. **24**, 731 (1941).

Luna, E.: Studi della morfologia delle arterie del d'encephalo. II. Morfologia e morfogenesi delle arteria profunde del bulbo e del ponte. Ric. morf. **1**, 37 (1920).

Lund, O.-E.: Histologie des modifications oculo-papillo-rétiniennes dans les phakomatoses en comparaison avec les lésions cérébrales. 2e Colloque internat. sur les malformations congénitales de l'encéphale, Paris 2.—3. 10. 59.

Lund, O.-E., u. G. Kersting: Über das Verhalten intraocularer Tumoren als Gewebekultur. (Retinoblastome, Melanoblastome.) 63. Tagung der Deutschen Ophthal. Ges. Berlin 1960.

Mann, I.: Developmental abnormalities of the eye. Brit. Med. Ass., London, 1947, IInd ed.

Marchesani, O.: Naevus flammeus und Hydrophthalmus congenitus. Wien. med. Wschr. **1925**, 2538.

Marchesani, O.: Zur Anatomie der Angiomatosis retinae und Retinitis exsudativa. Arch. Augenheilk. **103**, 643 (1930).

Marshall, D.: Glioma of the optic nerve as a manifestation of von Recklinghausen's Disease. Trans. Amer. Ophthal. Soc. **51**, 117 (1954).

Nordmann, J., et A. Brini: Les „sarcomes" de la choriode. Leur aspect-leur nature-leur origine. Documenta ophthalm. (Den Haag) **5/6**, 205 (1951).

Ostertag, B.: Mißbildungen. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. XIII/4. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Peters, G.: Zur Pathogenese der Sturge-Weberschen Krankheit. Z. ges. Neurol. Psychiat. **164**, 365 (1939).

Peters, G.: Sturge-Webersche Krankheit. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. XIII/4. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Peters, G., u. O.-E. Lund: Die Fehlbildungen des Zentralnervensystems. In Lehrbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. III/1. Berlin: W. de Gruyter & Co. 1958.

Reese, A. B.: Tumors of the eye. London etc.: Cassell & Co. 1951.

Reese, A. B.: The association of uveal nevi with skin nevi. Trans. Amer. ophthal. Soc. **49**, 47 (1951).

Reese, A. B., and G. Ehrlich: The culture of uveal melanomas. The Proctor medal lecture. Amer. J. Ophthal. **46**, 163 (1958).

Reubi, F.: Die Gefäße und die endokrinen Drüsen bei Neurofibromatose. Rev. suisse Path. **7**, 168 (1944). Zit. in Zbl. allg. Path. path. Anat. **83**, 411 (1945/48).

Rintelen, F.: Fundusveränderungen bei tuberöser Hirnsklerose. Z. Augenheilk. **88**, 15 (1936).

Safar, R.: Histologischer Beitrag zur Frage des ursächlichen Zusammenhanges zwischen Hydrophthalmus congenitus und Naevus flammeus. Z. Augenheilk. **51**, 301 (1923).

Sántha, K. v.: Diffuse Lemmoblastose des Zentralnervensystems. (zentrale diffuse Schwannose Foersters und Gagels.) Z. ges. Neurol. Psychiat. **154**, 763 (1935).

Scherer, H. J.: Zur Differentialdiagnose der intracerebralen („zentralen") Neurinome. Virchows Arch. path. Anat. **292**, 554 (1934).

Scherer, H. J.: Untersuchungen über den geweblichen Aufbau der Geschwülste des peripheren Nervensystems. Virchows Arch. path. Anat. **292**, 479 (1934).

Scherer, H. J.: Beitrag der Differentialdiagnose neurogener Geschwülste. Virchows Arch. path. Anat. **292**, 562 (1934).

Schmincke, A.: Recklinghausensche Krankheit. In Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie, Bd. XIII/4. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Schwab, F.: Die Augenhintergrundsveränderungen bei tuberöser Hirnsklerose. Klin. Mbl. Augenheilk. **128**, 257 (1956).

Staemmler, M.: Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie des Rückenmarks. III. Die diffuse Angioneuromatose des Lendenmarks und seiner Pia. Z. ges. Neurol. Psychiat. **166**, 529 (1939).

Stallard, H. B.: A case of intraocular neuroma (von Recklinghausen's disease) of the left optic nerve head. Brit. J. Ophthal. **22**, 11 (1938).

Strachov, V. P.: Recklinghausen's Disease, neurinoma of the right orbit and neoplasm of the left choroid. Viestnik Oph. **18**, 1 (1941). Ref. Amer. J. Ophthal. **24**, 1337 (1941).

Stough, J. T.: Intra-ocular neurofibroma. Arch. Ophthal. (Chicago) **18**, 540 (1937).

Theobald, G. D.: Neurogenic origin of choroidal sarcoma. Arch. Ophth. (Chicago) **18**, 971 (1937).

Wagner, F.: Das Bild der tuberösen Hirnsklerose. Mit histologischen Befunden des Auges und der inneren Organe. Klin. Mbl. Augenheilk. **130**, 577 (1957).

Walsh, F. B.: Clinical neuro-ophthalmology, 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkens Company 1957.

Wheeler, J. M.: Plexiform neurofibromatosis (von Recklinghausen's disease) involving the choroid, ciliary body, and other structures. Amer. J. Ophthal. **20**, 368 (1937).

White, J. P., and A. Loewenstein: Unpigmented primary tumours of the optic disc. (A contribution to the knowledge of the Phakomata of the eye.) Brit. J. Ophthal. **30**, 253 (1946).

Zimmerman, L. E., and F. B. Walsh: Clinical pathologic conference. Amer. J. Ophthal. **42**, 737 (1956).

Dr. Otto-Erich Lund, Bonn a. Rh.-Venusberg, Universitäts-Augenklinik

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 400—415 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Tübingen (Direktor: Prof. Dr. H. Harms)

Die Geschwindigkeit der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus

Von

G. Mackensen und J. Schumacher

Mit 17 Textabbildungen

Beim optokinetischen Nystagmus wechselt eine *langsame Phase*, während der die Augen in der Bewegungsrichtung des Reizmusters abgelenkt werden, mit einer *raschen Phase* ab, während der die Augen „ruckartig" zurückschnellen.

Die Geschwindigkeit der langsamen Phase hängt von der Geschwindigkeit des Reizmusters ab. Sie bleibt nach den Untersuchungen von Ter Braak und Grüttner jedoch stets etwas hinter der Reizmustergeschwindigkeit zurück. Nach den genannten Autoren ist die Geschwindigkeit der langsamen Phase durch einen Selbstregelungsvorgang bestimmt. Würde tatsächlich die Reizmustergeschwindigkeit erreicht, dann müßte der optokinetisch wirksame Reiz — nämlich die Verschiebung der Netzhautbilder — wegfallen. Überschreitung der Reizmustergeschwindigkeit durch die Geschwindigkeit der Augen würde sogar bremsende Wirkung haben, da sich dann die Netzhautbilder gegen die Bewegungsrichtung verschieben.

Die langsame Phase des optokinetischen Nystagmus hat viel Ähnlichkeit mit den „Führungsbewegungen" (Cords, Kestenbaum), jenen „gleitenden" langsamen Bewegungen der Augen, die bei freiem Blick nur möglich sind, wenn ein langsam bewegtes Objekt fixiert wird.

Die *Geschwindigkeit der raschen Phase* des optokinetischen Nystagmus ist bisher nicht eingehend untersucht worden. Grüttner gibt als Durchschnittsgeschwindigkeit den Wert von $360^0\,sec^{-1}$ an.

Zur Charakterisierung der Phasengeschwindigkeit reicht die Angabe der mittleren Geschwindigkeit nicht aus. An den Übergängen zur vorhergehenden und zur folgenden langsamen Phase beträgt die Geschwindigkeit 0. Zwischen diesen Umkehrpunkten bestehen zunehmende Geschwindigkeiten bis zu einem Maximum, danach fallen die Werte wieder ab.

Es war demnach der *Geschwindigkeitsablauf* während der raschen Phase zu untersuchen, ferner war zu prüfen, ob die Phasengeschwindigkeit von der Reizmustergeschwindigkeit beeinflußt wird.

Diese Arbeit setzt Untersuchungen fort, die über die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen durchgeführt wurden.

Methodik

Zur *Auslösung* eines horizontalen optokinetischen Nystagmus wurde der Drehzylinder benutzt, der auch für frühere Nystagmusuntersuchungen eingesetzt worden ist (Durchmesser 87 cm, Höhe 100 cm, schwarze und weiße Streifen mit je 5 cm Breite)[1]. Elektrische *Registrierung* der Augenbewegungen[2].

Die Untersuchungen wurden an zwei gesunden Personen durchgeführt (Alter 24 und 26 Jahre). Die eine Versuchsperson ist emmetropisch und hat volle Sehschärfe, bei der anderen Versuchsperson besteht eine Myopie von beidseits 4 dptr. Korrigierende Gläser wurden für die Untersuchungen nicht getragen, damit das Reizfeld nicht durch die Brillenglasfassungen eingeengt wurde.

Die Untersuchungen wurden bei Rechts- und Linksdrehung mit den Umlaufgeschwindigkeiten 30, 90 und 150° sec^{-1} gewonnen.

Die Versuchsanordnung und ein Kurvenausschnitt sind schematisch in Abb. 1 dargestellt worden. Den Ausschnitt aus einer Originalkurve, die unter den geschilderten Versuchsbedingungen gewonnen wurde, zeigt Abb. 2.

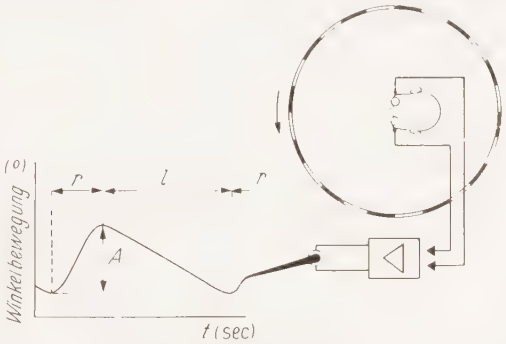


Abb. 1. Auslösung und Registrierung des optokinetischen Nystagmus. Die bitemporal abgeleiteten Potentiale werden nach Verstärkung in einem Kurvenzug aufgezeichnet. Schematische Darstellung des Kurvenzuges (*A* Amplitude; *r* rasche Phase; *l* langsame Phase)

Um für die *Auswertung* eine möglichst hohe Meßgenauigkeit zu erzielen, wurden die den raschen Nystagmusphasen entsprechenden Kurvenabschnitte epidiaskopisch etwa 5—7fach vergrößert. Gleichzeitig wurde eine Zeitteilungsskala mit Intervallen von $^5/_{1000}$ sec (5σ) in der Projektion über die Kurve gelegt. Durch eine

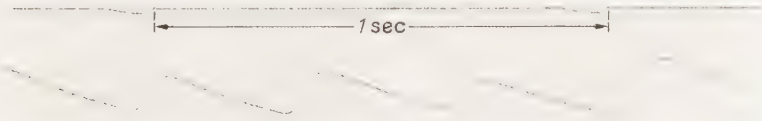


Abb. 2. Ausschnitt aus einer Originalkurve. Rechtsnystagmus. Vorschub 160 mm sec^{-1}

Eichung mit Blickbewegungen bestimmter Dimensionen war vor der Auslösung des optokinetischen Nystagmus ermittelt worden, welche Auslenkung in der Kurve eine Winkelbewegung um 1° ergab. Danach konnte der Vergrößerungsfaktor stets

[1] Ausführliche Beschreibung in der Arbeit: „Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nystagmus. Individuell bedingte quantitative Unterschiede im Ablauf des optokinetischen Nystagmus", Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **155**, 284—313 (1954).

[2] Die genaue Beschreibung der verwendeten Verstärker und Registriereinrichtung (Elektrookulograph der Fa. Fritz Schwarzer GmbH, München) findet sich in der Arbeit: „Die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen", Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 47—64 (1958).

so gewählt werden, daß einer Augenbewegung von 1° im projizierten Bild eine Auslenkung von 5 mm entsprach.

Bei der Ausmessung der raschen Phase ergaben sich dieselben Schwierigkeiten wie bei der Auswertung der Blickbewegungen; es war nicht sicher möglich, Beginn und Ende der Phase, also die Übergänge von der vorausgehenden und zur folgenden langsamen Phase, genau festzulegen. Als sicher zu bestimmender Ausgangspunkt für die Messungen wurde deshalb stets der Schnittpunkt der Amplitudenhalbierenden mit dem Kurvenzug gewählt (Abb. 3). Die durch diesen Punkt parallel zur Nullinie des Registriersystems gezogene Achse bildete die Basis für alle Messungen, vor ihr aus wurden die Kurvenauslenkungen für Zeitintervalle von 5 σ bestimmt.

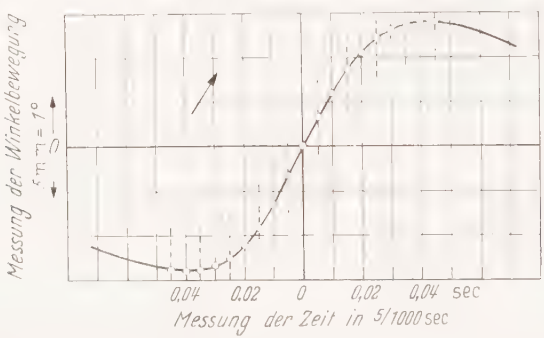


Abb. 3. Messung der Kurven. Als Bezugspunkt wird der Schnittpunkt der Amplitudenhalbierenden mit der Kurve gewählt. Der Pfeil zeigt die Richtung des Bewegungsablaufes an

Ergebnisse

Bei gleichbleibender Umlaufgeschwindigkeit des Reizmusters entsteht ein optokinetischer Nystagmus mit verschieden großen Amplituden. Unter Amplitude wird hier stets der Weg der Augen in der raschen Phase — gemessen in Winkelgraden — verstanden. Ordnet man alle während eines bestimmten Zeitraumes auftretenden Nystagmusrucke nach ihrer Größe und stellt sie in Häufigkeitsverteilungen zusammen, so ergeben sich Verteilungskurven, die annähernd einer Normalverteilung entsprechen. Die von unseren Versuchspersonen Sch. und K. auf diese Weise gewonnenen Verteilungskurven der Amplituden für die 3 Reizmustergeschwindigkeiten sowie für Rechts- und Linksnystagmus sind in Abb. 4 dargestellt worden. Es zeigt sich, daß die Häufigkeitsgipfel bei größeren Reizmustergeschwindigkeiten zu den hohen Amplitudenwerten verlagert sind.

Bemerkenswert ist, daß die Zunahme der Amplituden bei der Steigerung der Umlaufgeschwindigkeit von 30 auf 90° sec^{-1} stärker ist als bei der weiteren Steigerung der Reizmustergeschwindigkeit auf 150° sec^{-1}. Diese Beobachtung stimmt mit einer früheren Angabe überein, wonach die mittlere Amplitude des optokinetischen Nystagmus mit der Reizmustergeschwindigkeit zunächst ansteigt, um bei weiterer Steigerung der Umlaufgeschwindigkeit wieder abzunehmen. Aus den Häufigkeitsverteilungen sind ferner individuelle Unterschiede abzulesen. Während bei Versuchsperson Sch. die Amplitude des Linksnystagmus im ganzen etwas

höher liegt als die des Rechtsnystagmus, erreicht Versuchsperson K. im Mittel beim Rechtsnystagmus die größeren Amplituden.

Um einen Überblick über das Ergebnis der Untersuchungen zu bekommen, wurden zunächst einmal bei Versuchsperson Sch. aus einem längeren Kurvenstück alle Nystagmusrucke herausgesucht, deren Amplitude 15° betrug. Es fanden sich 19 rasche Phasen dieser Größe.

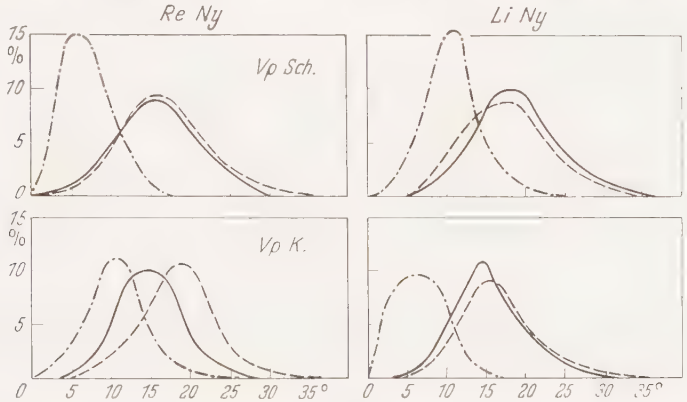


Abb. 4. Häufigkeitsverteilung der Amplituden der raschen Nystagmusphase von beiden Versuchspersonen bei verschiedenen Reizmustergeschwindigkeiten und Drehrichtungen. ·—·—· 30° sec⁻¹; ——— 90° sec⁻¹; ——— 150° sec⁻¹; *Re.Ny.* Rechtsnystagmus; *Li.Ny.* Linksnystagmus

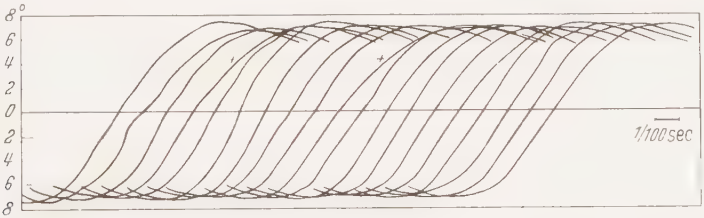


Abb. 5. 19 Nystagmusrucke gleicher Amplitude (15°) aus einem Kurvenstück Versuchsperson Sch. Rechtsnystagmus. Umlaufgeschwindigkeit 90° sec⁻¹. Die Kurven wurden projiziert und nachgezeichnet. Zu den mit + bezeichneten Kurvenabweichungen s. S. 405

In Abb. 5 wurden sie mit gleichem Abstand ihres Koordinatenmittelpunktes auf eine gemeinsame Zeitachse gezeichnet. Fast alle Kurven zeigen eine weitgehende Übereinstimmung ihres Verlaufes.

Bei dieser Gelegenheit muß bemerkt werden, daß die Nystagmusrucke durchaus nicht immer um die gleiche mittlere Oscillationslage ausgeführt werden. Die mittlere Stellung der Augäpfel im Lidspaltenbereich oder — auf die Blicklinien bezogen — die mittlere Lage im Blickfeld wird trotz gleicher Amplitude der Rucke verschieden gewesen sein.

Als Streuungsmaß ist aus demselben Versuch (Versuchsperson Sch.) die quadratische Abweichung (σ_i) für alle Meßpunkte der Rucke mit

einer Amplitude von 14—16° ($n = 40$) berechnet und in Abb. 6 dargestellt worden. Auch bei Versuchsperson K wurde die quadratische Abweichung aus 10 Kurven der Amplitude von 15° ermittelt und in Abb. 6 aufgetragen. Bei beiden Versuchspersonen besteht eine außer-

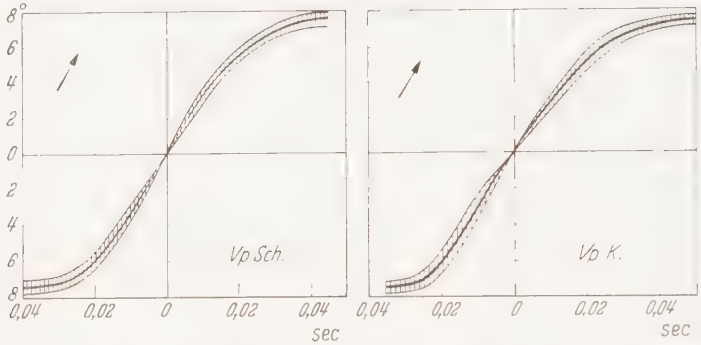


Abb. 6. Streuung im Ablauf von Nystagmusrucken (Amplitude 15°) bei 2 Versuchspersonen (Sch. und K.), Reizmustergeschwindigkeit 90° sec^{-1}. Als Streuungsmaß wurde die quadratische Abweichung bei Versuchsperson Sch. aus 40, bei Versuchsperson K. aus 10 Rucken bestimmt

ordentliche Übereinstimmung des Bewegungsablaufes und nur eine sehr geringe Streuung der Einzelwerte.

Eine rasche Phase gleicher Amplituden derselben Schlagrichtung wird demnach mit großer Gleichförmigkeit ausgeführt.

Aus diesem Grunde wurden bei allen späteren Auswertungen immer Werte von 10 Kurven praktisch gleicher Amplitude zusammengefaßt und für jeden Meßpunkt arithmetische Mittelwerte bestimmt.

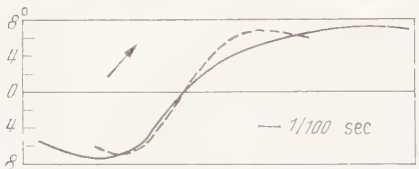


Abb. 7. Verzögerter Nystagmusruck (ausgezogener Kurvenzug) verglichen mit einem normalen Ruckablauf (gestrichelt). Wahrscheinlich liegt eine Überlagerung des Ruckes mit einer Lidbewegung vor. Versuchsperson Sch., Rechtsnystagmus, Reizmustergeschwindigkeit 90° sec^{-1}

Lidbewegungen bewirken ebenso wie Augapfelbewegungen eine Kurvenauslenkung. Im allgemeinen sind Lidschläge an ihrer charakteristischen Form von den Augenbewegungen deutlich zu unterscheiden. Fällt ein Lidschlag mit einem Nystagmusruck zusammen, so ist eine Summation der Potentiale zu erwarten. Wahrscheinlich ist eine Überlagerung mit einem Lidschlag die Ursache für beträchtliche Abweichungen vom üblichen Kurvenverlauf, wie sie in 5—15% der Rucke beobachtet wurden. In diesen Fällen verläuft die Kurve deutlich flacher, meist vor allem in der zweiten Hälfte der Winkelbewegung (Abb. 7). Die Dauer einer solchen Bewegung ist dann oft doppelt so lang wie gewöhnlich.

Diese Annahme stützt sich vor allem auf die Beobachtung, daß verzögerte Rucke mit besonderer Häufigkeit auftreten, wenn willkürlich viele Lidschläge während der Auslösung des Nystagmus ausgeführt werden. Diese großen Abweichungen wurden bei der Mittelwertsberechnung ausgesondert. Dagegen wurden Kurven mit geringen Abweichungen — deren Zeitdauer die der anderen normalen Kurven nur um weniger als $^1/_3$ überschritt — wie z. B. die 4. und 10. Kurve in Abb. 5 — im Mittelwert berücksichtigt.

Die *Ablesegenauigkeit* der Kurven ist trotz der verwendeten Projektionsvergrößerung begrenzt. Dabei spielt vor allem die unterschiedliche Strichdicke eine Rolle. Daß diese Momente für die Ergebnisse bedeutungsvoll sind, sei an folgendem Beispiel demonstriert. Eine Ablesegenauigkeit von $^1/_2$ mm — wie sie in den steileren Kurvenstücken häufig ist — ergibt eine Differenz von $^1/_{10}{}^0$ in der Berechnung der Augenstellung für diesen Meßpunkt. In der Umrechnung auf Winkelgeschwindigkeit entspricht dies einer Differenz von $20^0\,\mathrm{sec}^{-1}$. — Durch die Berechnung von Mittelwerten werden diese Fehler weitgehend ausgeglichen.

Auch die Genauigkeit, mit der das Koordinatenkreuz in den Schnittpunkt der Amplituden-Halbierenden mit dem Kurvenzug gelegt werden kann, ist in der gleichen Weise begrenzt. Diese Fehler werden ebenfalls durch die Mittelwertsbildung geringer.

Bewegungs- und Geschwindigkeitsablauf der Nystagmusrucke

Die Originalkurven (Abb. 2) und die Kurvenzusammenstellung der Abb. 5 lassen deutlich erkennen, daß die Nystagmus-„Rucke" nach der Bewegungsumkehr aus der langsamen Phase mit geringer Geschwindigkeit beginnen, daß sich die Geschwindigkeit bis zu einem Maximum steigert und wieder abnimmt. Schließlich geht die Bewegung dann allmählich wieder in eine langsame Phase über. Eine genaue Analyse des Bewegungsablaufs ist durch die Zeitdehnung möglich geworden, die wir mit der großen Vorschubgeschwindigkeit des Registrierpapiers erreicht haben.

In den folgenden Kurven (Abb. 8 - 11) wurden als Funktion der Zeit der Bewegungsablauf (Zeit-Weg-Kurve) und der Geschwindigkeitsablauf der Augenbewegung dargestellt.

In jeder Abbildung wurden die Kurven für drei verschiedene Reizmustergeschwindigkeiten (30; 90; $150^0\,\mathrm{sec}^{-1}$) übereinandergezeichnet.

Eine gewisse Beschränkung des Untersuchungsmaterials ergab sich aus folgender Tatsache: Bei der geringen Reizmustergeschwindigkeit von $30^0\,\mathrm{sec}^{-1}$ sind die Rucke im Mittel so klein, daß sich nur ganz wenige Amplituden von 20^0 ergeben (s. Abb. 3). Es wurde deshalb von der Berechnung von Mittelwerten für die 20^0-Rucke abgesehen. In Abb. 9 und 11 sind nur Mittelwerte dargestellt worden, die bei Geschwindigkeiten von 90 und $150^0\,\mathrm{sec}^{-1}$ gewonnen wurden. Ebenso erzielte keine Versuchsperson bei der hohen Geschwindigkeit von $150^0\,\mathrm{sec}^{-1}$ genügend kleine Amplituden von 5^0.

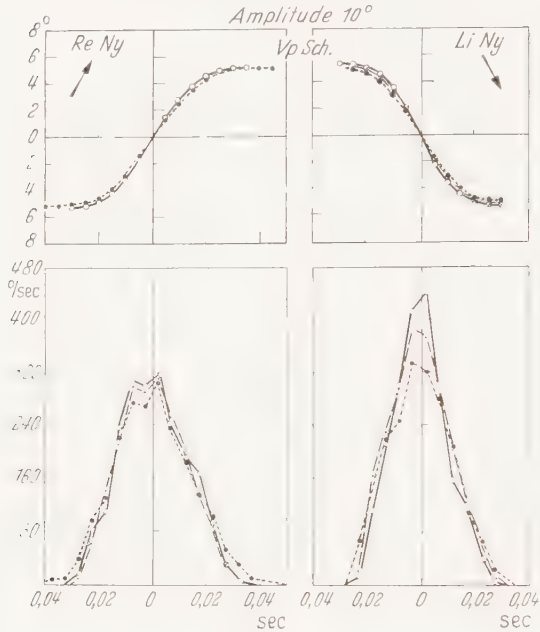


Abb. 8

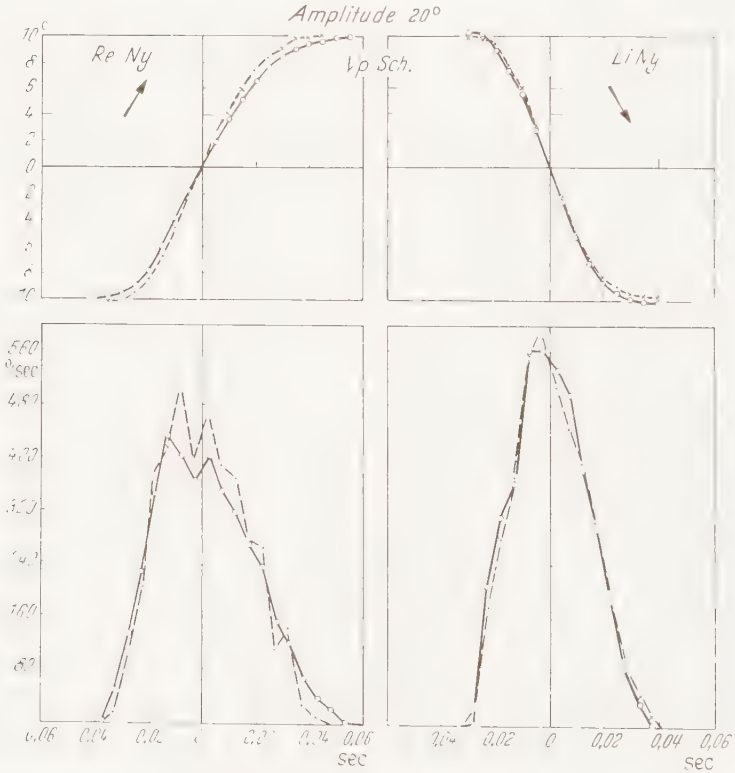


Abb. 9

Legenden zu Abb. 8 und 9 s. S. 407

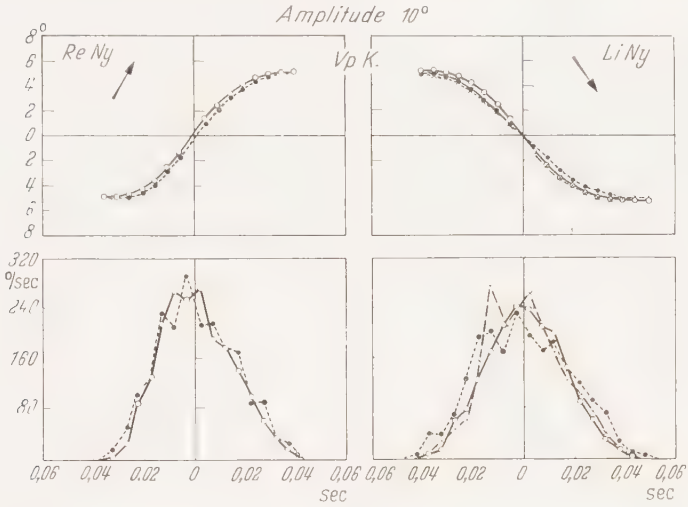


Abb. 10

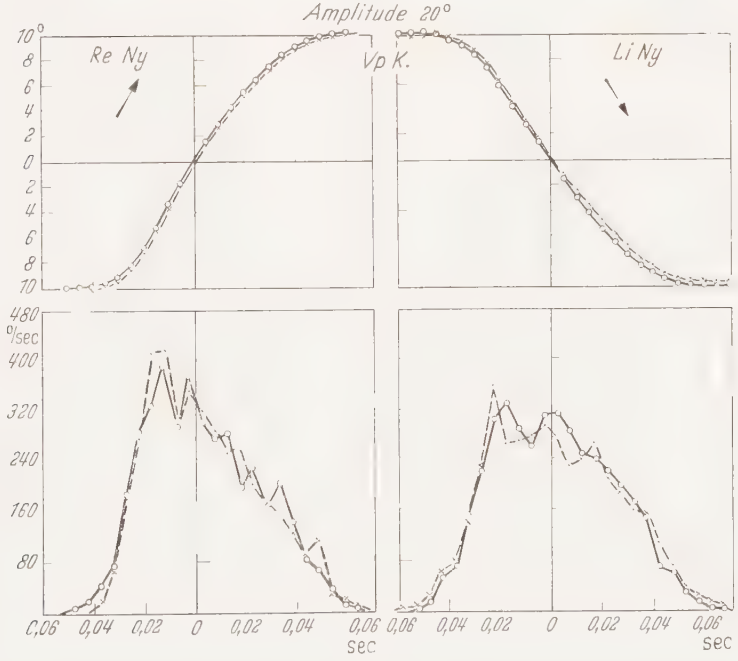


Abb. 11

Abb. 8. Bewegungsablauf (obere Kurven) und Ablauf der Geschwindigkeit (untere Kurven) von Nystagmusrucken 10°. Versuchsperson Sch., Umlaufgeschwindigkeit 30° sec^{-1} ● ●—●; 90° sec^{-1} ○—○—○; 150° sec^{-1} ×—×—×. Die Kurven wurden nicht geglättet. Mittelwerte aus 10 Messungen

Abb. 9. Nystagmusrucke 20° — Versuchsperson Sch.

Abb. 10. Nystagmusrucke 10° — Versuchsperson K.

Abb. 11. Nystagmusrucke 20° — Versuchsperson K.

Die *Geschwindigkeitskurven* wurden aus der Steigung der Zeit-Weg-Kurven berechnet, und zwar ist jeweils die mittlere Geschwindigkeit für ein Zeitintervall von $^5/_{1000}$ sec bestimmt worden.

Die Geschwindigkeitskurven sind in ihrem Verlauf bei allen Rucken ähnlich. Der Anstieg der Geschwindigkeitskurve ist stets steiler als der Abfall. Die maximale Beschleunigung ist immer größer als die maximale

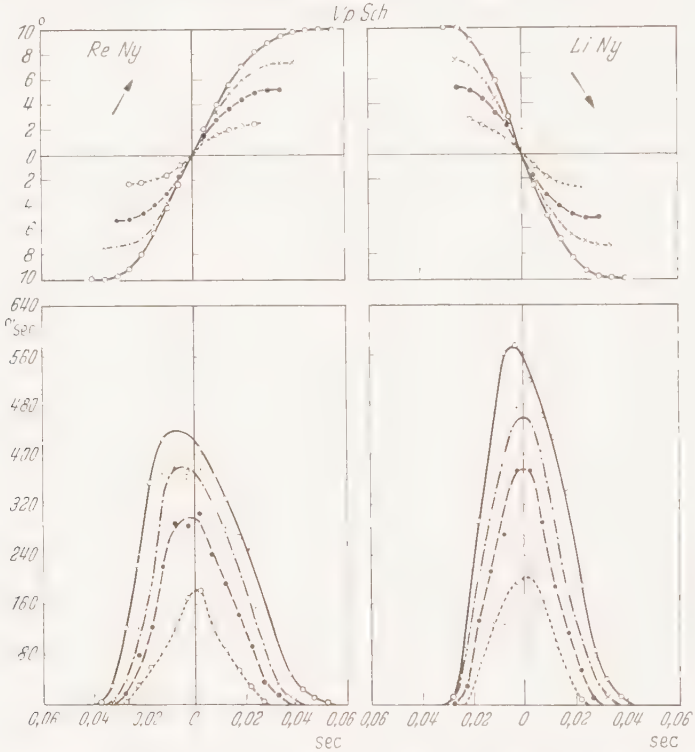


Abb. 12. Bewegungsablauf (obere Kurven) und Ablauf der Geschwindigkeit (untere Kurven) von Nystagmusrucken über 5, 10, 15 und 20°. Versuchsperson Sch. Mittelwerte von je 30 Kurven

Verzögerung. Das Maximum der Geschwindigkeit wird in allen Kurven erreicht, bevor das Auge den halben Weg zurückgelegt hat. In unseren Kurvendarstellungen liegt es deshalb stets vor der Ordinate, die die Hälfte des Weges anzeigt. Auf den zeitlichen Ablauf bezogen, wird das Geschwindigkeitsmaximum immer kurz vor der Mitte des Zeitintervalles erreicht, das für die gesamte Bewegung benötigt wird.

Das Augenpaar erfährt also eine rasche Beschleunigung bis zu einer Höchstgeschwindigkeit, während dann die Verzögerung etwas langsamer erfolgt, d. h. eine längere Zeit beansprucht.

Die nähere Betrachtung der Geschwindigkeitskurven zeigt, daß die bei verschiedenen Umdrehungsgeschwindigkeiten gewonnenen Kurven

gleicher Amplitude und gleicher Schlagrichtung bei derselben Person keine nennenswerten Differenzen in der Steigung, in der Lage und Höhe des Gipfelpunktes sowie in der für die Augenbewegung benötigten Zeit aufweisen.

Einige relativ groß erscheinende Unterschiede und Unregelmäßigkeiten in den Spitzengeschwindigkeiten sind — wie schon früher erörtert wurde — offenbar Folge der begrenzten Meßgenauigkeit. Jedenfalls zeigen sich keine Gesetzmäßigkeiten in den Abweichungen.

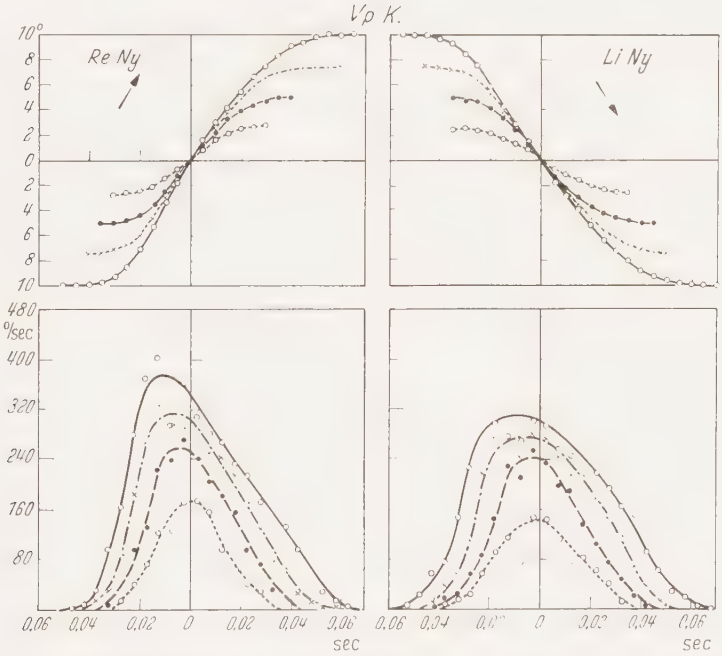


Abb. 13. Nystagmusrucke über 5, 10, 15 und 20°. Versuchsperson K. Mittelwerte von je 30 Kurven

Auch in den nicht demonstrierten Mittelwertskurven der Amplituden von 5 und 15° liegen die bei den verschiedenen Zylinderumdrehungsgeschwindigkeiten gewonnenen Werte ähnlich nahe beieinander. Deshalb wurde auf die vollständige Wiedergabe aller Kurven verzichtet.

Aus den Mittelwertskurven kann der Schluß abgeleitet werden, daß der *Geschwindigkeitsablauf der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus von der Geschwindigkeit des Reizmusters unabhängig* ist. Maßgebend sind nur die Ruckrichtung und die Ruckgröße. Die Rucke laufen mit großer Gleichförmigkeit ab. Wir sind deshalb berechtigt, die bei verschiedener Reizmustergeschwindigkeit gewonnenen 30 Werte gleicher Amplitude zu Mittelwertskurven zusammenzuziehen. Die so erhaltenen Werte wurden in Abb. 12 und 13 dargestellt.

Die in ein gemeinsames Koordinatensystem gezeichneten Kurven lassen deutlich erkennen, in welchem Ausmaß die maximalen Geschwindigkeiten mit der Amplitude ansteigen.

In den Abb. 12 und 13 zeigt sich wieder besonders deutlich, daß der Anstieg der Kurve stets steiler verläuft als der Abfall. Überall liegt das Maximum der Geschwindigkeit vor der Ordinate; es wird erreicht, bevor die Augen den halben Weg zurückgelegt haben und bevor die halbe Bewegungsdauer verstrichen ist.

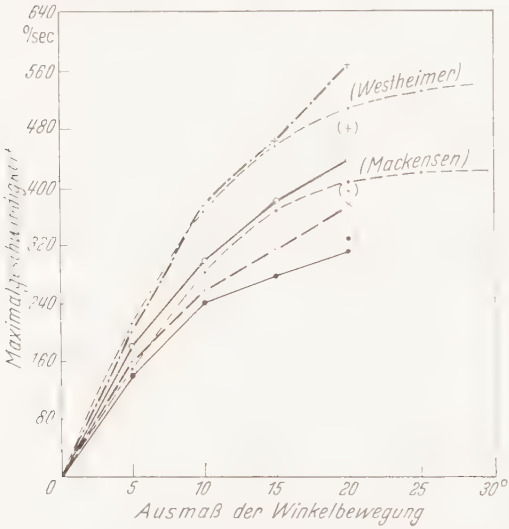


Abb. 14. Abhängigkeit der Maximalgeschwindigkeit vom Ausmaß der Augenbewegung. Rechts- und Linksnystagmus beider Personen. Zugrunde liegen die geglätteten Mittelwertskurven aus Abb. 13 und 14 (je 30 Nystagmusrucke gleicher Amplitude und gleicher Richtung). Zum Vergleich wurden Maximalgeschwindigkeiten von Blickbewegungen nach Mackensen und Westheimer eingezeichnet (Mittelwerte je einer Person); ebenso die Maximalgeschwindigkeiten der Blickbewegungen unserer Versuchspersonen bei einer Amplitude von 20° ——— Versuchsperson Sch. Rechtsnystagmus (○) Blickbewegung nach rechts; · · · Versuchsperson Sch. Linksnystagmus (●) Blickbewegung nach links; ——— Versuchsperson K. Rechtsnystagmus (×) Blickbewegung nach rechts; ——— Versuchsperson K. Linksnystagmus (●) Blickbewegung nach links

In der Tabelle 1 sind noch einmal die einzelnen *Maximalgeschwindigkeiten* zusammengestellt worden.

Tabelle 1

Vp.	Nystagmusrichtung	Maximalgeschwindigkeiten der Rucke von 5°	10°	15°	20°
Sch.	rechts	180^0 sec^{-1}	300^0 sec^{-1}	380^0 sec^{-1}	440^0 sec^{-1}
	links	200^0 sec^{-1}	380^0 sec^{-1}	460^0 sec^{-1}	560^0 sec^{-1}
K.	rechts	160^0 sec^{-1}	260^0 sec^{-1}	310^0 sec^{-1}	370^0 sec^{-1}
	links	140^0 sec^{-1}	240^0 sec^{-1}	280^0 sec^{-1}	310^0 sec^{-1}

Als Geschwindigkeitsmaximum wurden die Werte der geglätteten Mittelwertskurven aus Abb. 12 und 13 angegeben.

Diese Maxima der Winkelgeschwindigkeit ergeben in Abhängigkeit von der Ruckgröße das in Abb. 14 wiedergegebene Diagramm. Die Maximalgeschwindigkeiten steigen mit der Amplitude zunächst stark, dann aber weniger steil an.

Beide Versuchspersonen zeigen einen deutlichen Unterschied zwischen Rechts- und Linksnystagmus.

Bei Versuchsperson Sch. ist die rasche Phase des Linksnystagmus etwa 20^0 sec^{-1} schneller als die rasche Phase des Rechtsnystagmus. Bei Versuchsperson K. ist das Geschwindigkeitsmaximum bei Rechtsnystagmus größer als bei Linksnystagmus. Der Unterschied ist zwar wesentlich geringer als bei Versuchsperson Sch., er zeigt sich aber auch hier bei allen Amplituden in der gleichen Weise.

Deutlich ersichtlich ist auch, daß alle Maximalgeschwindigkeiten der einen Versuchsperson wesentlich höher liegen als die der anderen Versuchsperson.

Die Werte dieser Messungen bewegen sich in denselben Dimensionen wie die Geschwindigkeiten gleich großer Blickbewegungen. Die von Westheimer photoelektrisch gemessenen sowie die in einer früheren Arbeit mitgeteilten durch Elektrookulographie gemessenen Werte sind in Abb. 14 eingetragen worden. Inzwischen wurden Messungen horizontaler Blickbewegungen durch Filmanalyse von Hyde veröffentlicht. Auch diese Werte bewegen sich in gleichen Größenordnungen.

Für unsere beiden Versuchspersonen wurden die Maximalgeschwindigkeiten von Blickbewegungen über 20^0 nach rechts und links in der Abb. 14 in Klammer zu den Werten der Nystagmusrucke hinzugefügt.

Bei Versuchsperson K liegt das Geschwindigkeitsmaximum für Blickbewegungen sowohl nach rechts wie auch nach links um 20^0 sec^{-1} höher als das Maximum der raschen Nystagmusphase gleicher Bewegungsrichtung. Diese Differenz liegt innerhalb der Meßfehlerbreite. Bei Versuchsperson Sch. ist die Differenz zwischen der Blickbewegung nach rechts und dem Rechtsnystagmus noch geringer als 20^0 sec^{-1}; bei der Blickbewegung nach links liegt das Geschwindigkeitsmaximum 80^0 sec^{-1} unter dem der raschen Phase des Linksnystagmus.

Tabelle 2

Vp.	Nystagmusrichtung	Dauer der Nystagmusrucke mit der Amplitude			
		5°	10°	15°	20°
Sch.	rechts	0,055 sec	0,065 sec	0,075 sec	0,095 sec
	links	0,045 sec	0,055 sec	0,060 sec	0,070 sec
K.	rechts	0,060 sec	0,075 sec	1,100 sec	0,115 sec
	links	0,075 sec	0,085 sec	0,095 sec	0,125 sec

Die Maximalgeschwindigkeiten von Blickbewegungen und Nystagmusrucken gleicher Amplitude und gleicher Bewegungsrichtung sind demnach bei derselben Person etwa gleich groß.

Die *Dauer der Nystagmusrucke* ist in Tabelle 2 zusammengestellt worden. Angegeben wurden in Sekunden die Mittelwerte von je 30 Kurven gleicher Amplitude.

Diese Werte sind in Abb. 15 graphisch dargestellt. Sie zeigen die Dauer in Abhängigkeit vom Ausmaß der Winkelbewegung. Die Dauer steigt demnach mit wachsender Winkelbewegung der Augen zwischen 5 und 15° annähernd linear an.

Wie schon früher dargelegt wurde, ist die Dauer einer Bewegung infolge des flachen Kurvenverlaufs am Anfang und gegen Ende der Augenbewegung nicht ganz genau zu bestimmen. Es ist wahrscheinlich, daß dadurch die Unregelmäßigkeiten im Diagramm der Abb. 15 verursacht sind.

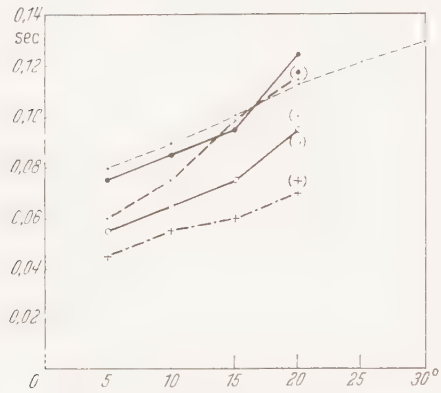


Abb. 15. Abhängigkeit der Dauer einer raschen Phase von ihrem Ausmaß. Mittelwerte von je 30 Nystagmusrucken gleicher Amplitude derselben Richtung. Zum Vergleich: Dauer von Blickbewegungen nach Mackensen und der Versuchspersonen Sch. und K. bei einer Amplitude von 20°. ——— Versuchsperson Sch. Rechtsnystagmus (o) Blickbewegung nach rechts; · · · Versuchsperson Sch. Linksnystagmus (+) Blickbewegung nach links; — — — Versuchsperson K. Rechtsnystagmus (×) Blickbewegung nach rechts; ——— Versuchsperson K. Linksnystagmus (•) Blickbewegung nach links; (Mackensen) Blickbewegungen

Die Dauer der Rucke ist bei den verschiedenen Bewegungsrichtungen und bei beiden Personen verschieden groß. Bei Versuchsperson Sch. ist die Dauer aller Amplituden des Rechtsnystagmus größer als die des Linksnystagmus; bei Versuchsperson K. dauern fast immer die Linksrucke länger.

Die Dauer der ausgemessenen Blickbewegungen wurde ebenfalls in Abb. 15 eingetragen.

Bei *verschiedenen Nystagmusrichtungen* sind die Geschwindigkeitskurven derselben Person nicht gleich.

Dies zeigt sich besonders deutlich in Abb. 12. Die Rucke des Rechts- und Linksnystagmus der Versuchsperson Sch. sind weder in der Kurvensteigung oder im Geschwindigkeitsmaximum noch in der Dauer der Bewegung identisch. Bei Linksnystagmus ist die Beschleunigung stärker, die Maximalgeschwindigkeit höher und die Dauer kürzer als bei Rechtsnystagmus.

Bei Versuchsperson K. (Abb. 13) ist die Differenz zwischen Rechts- und Linksnystagmus nicht so deutlich ausgeprägt, sie ist aber auch überall vorhanden.

Bei *verschiedenen Personen* ist demnach der Bewegungsablauf zwar im wesentlichen gleichartig, in Einzelheiten bestehen jedoch starke Unterschiede. Da für diese Arbeit zunächst nur 2 Personen untersucht wurden, kann über die Dimensionen, in denen das physiologische Verhalten streuen kann, noch nichts ausgesagt werden.

Besprechung der Ergebnisse

Alle Kurven des Bewegungsablaufes haben Ähnlichkeit mit Sinuskurven. In Abb. 16 wurden die Zeit-Weg-Kurven des Rechtsnystagmus einer Amplitude von 20 und 10° zusammen mit Sinuskurven gleicher

Amplitude und Frequenz dargestellt. Dabei zeigen sich Abweichungen vom sinusförmigen Verlauf, die immer wieder in der gleichen Art bei allen Kurven zu erkennen sind. Die größte Steigung der Bewegungskurve (d. h. die maximale Geschwindigkeit) liegt immer etwas vor der halben Amplitude. Im ganzen sind diese Abweichungen von der Sinuskurve jedoch gering. Man darf deshalb sagen, daß die *rasche Phase des optokinetischen Nystagmus in ihrem Ablauf der halben Periode einer Sinusschwingung recht ähnlich ist.*

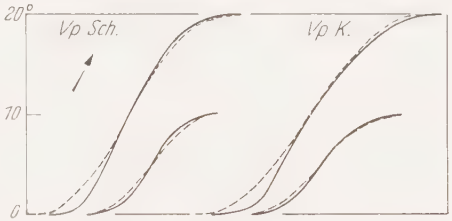


Abb. 16. Weg-Zeit-Kurven von Nystagmusrucken. Amplitude 20 und 10° (———), verglichen mit Sinuskurven (· —) gleicher Amplitude und Frequenz

Unsere früher durchgeführten Untersuchungen über den Geschwindigkeitsablauf von Blickbewegungen hatten folgende Ergebnisse:

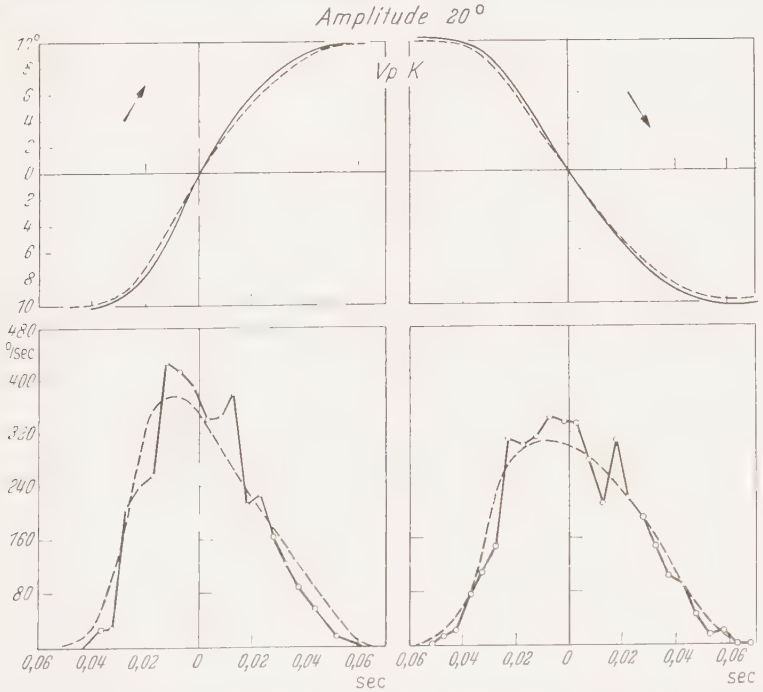


Abb. 17. Rasche Phase des optokinetischen Nystagmus (— — —) im Vergleich mit Blickbewegungen (———). Bewegungsablauf (oben) und dessen Geschwindigkeit (unten). Mittelwerte von je 30 Nystagmusrucken (geglättet) und je 8 Blickbewegungen (nicht geglättet)

1. Das Geschwindigkeitsmaximum liegt bei allen Blickbewegungen vor der Hälfte des Weges.

2. Die maximale Beschleunigung ist in der ersten Hälfte der Bewegung größer als die maximale Verzögerung in der zweiten Hälfte.

3. Bei größer werdender Augenbewegung nehmen die Maximalgeschwindigkeiten zuerst schnell, dann langsamer zu. Die Bewegungsdauer steigt mit der Amplitude linear an.

4. Bei der gleichen Person ergeben sich beim Blick nach verschiedenen Seiten auch für gleich große Blickbewegungen differente Werte.

5. Verschiedene Personen zeigen — auch bei gleicher Blickrichtung — individuelle Unterschiede im Bewegungsablauf.

6. Die Kurven des Bewegungsablaufes haben annähernd Sinusform.

Die Untersuchungen über die *rasche Phase des optokinetischen Nystagmus* haben Ergebnisse, die in jeder Hinsicht mit den für Blickbewegungen gefundenen Resultaten übereinstimmen. Der *Bewegungsablauf ist bei Blickbewegungen und Nystagmusrucken vollkommen gleichartig.*

In der Abb. 17 sind noch einmal die Mittelwertskurven von Nystagmusrucken und Blickbewegungen einer Versuchsperson zum Vergleich zusammengezeichnet worden.

Bei Linksnystagmus und Blickbewegungen nach links decken sich die Kurven so gut wie vollkommen.

Rechtsnystagmus und Blickbewegungen nach rechts zeigen einige geringfügige Differenzen.

Auf die Gleichartigkeit von Blickbewegungen und den Rucken des optokinetischen Nystagmus wurde neuerdings auch von Ruttkay-Nedecky hingewiesen.

Zusammenfassung

Optokinetischer Nystagmus wurde bei 2 Versuchspersonen nach beiden Richtungen durch einen Drehzylinder (Reizmustergeschwindigkeiten 30, 90 und 150° sec^{-1}) ausgelöst.

Die Registrierung erfolgte mit Hilfe der *Elektrookulographie.*

Genau ausgemessen wurden bei der einen Versuchsperson 300, bei der anderen 200 Augenrucke der raschen Nystagmusphase, und zwar stets 10 Rucke gleicher Größe und gleicher Nystagmusrichtung, die bei gleicher Zylinderumdrehungsgeschwindigkeit gewonnen wurden.

Der *Geschwindigkeitsablauf* der Ruckbewegungen wurde mit Zeitdehnung untersucht. Die Bewegungen beginnen langsam, dann steigert sich die Geschwindigkeit rasch bis zu einem Höchstwert. Danach nimmt die Geschwindigkeit etwas langsamer wieder ab und geht allmählich in die folgende langsame Phase über. Bei allen Bewegungen der raschen Phase liegt das Geschwindigkeitsmaximum vor der Hälfte des Weges und vor der halben Dauer der Bewegung. Die maximale Beschleunigung ist stets höher als die maximale Verzögerung.

Nystagmusrucke von gleicher Amplitude und gleicher Nystagmusrichtung verlaufen bei derselben Person vollkommen gleichartig. Die Umlaufgeschwindigkeit des Reizmusters hat auf den Ablauf der Rückbewegungen keinen Einfluß. Bei verschiedener Nystagmusrichtung werden Unterschiede gefunden.

Bei verschiedenen Personen zeigen die Bewegungsabläufe der raschen Phase individuelle Unterschiede.

Die *Maximalgeschwindigkeit* wächst bei größer werdenden Rucken zuerst schnell, bei größeren Amplituden dann langsamer an.

Die *Gesamtdauer* der Bewegung nimmt bei größer werdender Augenbewegung der raschen Phase fast linear zu.

Die Augenbewegungen der raschen Phase haben Ähnlichkeit mit der Hälfte einer *Sinusschwingung*: geringe, in allen Kurven gleichartige charakteristische Abweichungen sind jedoch vorhanden.

Im ganzen ergab sich aus den Versuchen:

Die Augenbewegungen der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus zeigen gleiche charakteristische Bewegungsabläufe, wie sie auch bei Blickbewegungen gefunden wurden.

Literatur

Braak, Ter, J. W. G.: Untersuchungen über den optokinetischen Nystagmus. Arch. néerl. Physiol. **21**, 309–376 (1936).

Grüttner, R.: Experimentelle Untersuchungen über den optokinetischen Nystagmus. Z. Psychol. Physiol. Sinnesorg. II. Abt. **68**, 1—48 (1939).

Hyde, J. E.: Some characteristics of voluntary human ocular movements in the horizontal plane. Amer. J. Ophthal. **48**, 85—94 (1959).

Mackensen, G.: Untersuchungen zur Physiologie des optokinetischen Nystagmus. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **155**, 284—313 (1954).

Mackensen, G.: Die Geschwindigkeit horizontaler Blickbewegungen. Untersuchungen mit Hilfe der Elektro-Okulographie. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 47—64 (1958).

Ruttkay-Nederky, J.: A contribution to the physiology of eye movements. Physiol. bohemoslov. **8**, 55—60 (1959). Ref. Zbl. Ophthal. **78**, 88 (1959).

Schumacher, J.: Untersuchungen über die Geschwindigkeit der raschen Phase des optokinetischen Nystagmus. Inaug.-Diss. Tübingen 1959.

Westheimer, G.: Mechanism of saccadic eye movements. A.M.A. Arch. Ophthal. **52**, 710—724 (1954).

Dozent Dr. G. Mackensen,
Universitäts-Augenklinik Tübingen, Schleichstr. 12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 416—429 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Graz (Vorstand: Prof. Dr. K. Hruby)

Hyaluronsäure als Glaskörperimplantat bei Netzhautablösung*

Experimentelle Grundlagen

Von

Wolfgang Widder

Mit 1 Textabbildung

Schon im vorigen Jahrhundert bemühte sich die experimentelle und klinische Ophthalmologie um ein geeignetes Material zur Implantation in den Glaskörperraum bei Netzhautablösung (Fano 1866, Schöler 1889, Galezowsky 1872, Grossmann 1883, Wolff 1894, Deutschmann 1895). Vor Gonin konnten jedoch mit dem Auffüllen des Glaskörperraumes allein naturgemäß nur geringe Erfolge erzielt werden (Deutschmann 1906, Wernicke 1906, Ohm 1911, Birch-Hirschfeld 1912, Rohmer 1912, Proksch 1926). Die Erkenntnis, daß der Netzhautriß nicht Folge, sondern Ursache der Abhebung ist, rückte sodann mit der Forderung nach operativem Rißverschluß alle früher geübten, unzulänglichen Methoden in den Hintergrund. Während Lenz (1922) in der Elschnigschen Operationslehre der „Glaskörperinjektion" bei Netzhautablösung noch 16 Seiten widmet, erwähnt Lindner (1943) in der Operationslehre Thiels dieses Verfahren überhaupt nicht. Die Tatsache, daß mit dem gezielten Rißverschluß allein viele Fälle von Netzhautablösung nicht geheilt werden können, führte aber schließlich zur Kombination mit anderen Verfahren, unter denen sich neben der Bulbusverkürzung durch Skleralresektion, Raffung oder Eindellung auch die Implantation von Füllmassen in den Glaskörperraum wieder eingebürgert hat.

Physiologische Kochsalzlösung bzw. *Ringerlösung* und *Luft* wurden bereits vor Gonin verwendet (Grossmann 1883, Wernicke 1906, Birch-Hirschfeld 1912, Ohm 1911, Rohmer 1912) und werden von vielen Autoren auch heute empfohlen (Grafton u. Guyton 1948, Arruga 1956, Pillat 1957, Böck 1959, Malbran u. Malbran 1959, Schenk 1959). Oksala (1957) beobachtete allerdings nach Injektion von Luft bzw. physiologischer Kochsalzlösung in den Glaskörperraum von Rinderaugen den Zerfall der „elastischen Membranen" zu irreversiblen, griesartigen Massen und meint, solche Injektionen könnten bei Netzhautablösung zu vermehrten Trübungen Anlaß geben.

Liquor cerebrospinalis wird als Homotransplantat im Glaskörper gut vertragen und hat sich als Glaskörperersatz bei Glaskörperblutungen bzw. -trübungen auch klinisch bewährt (Hegner 1928, Fritz et al. 1947,

* Auszugsweise vorgetragen in der 5. Jahreshauptversammlung der Österreichischen Ophthalmologischen Gesellschaft in Linz, 27.—28. 5. 1960.

Lijo-Pavia u. Cabrera 1949, Landegger 1950, Deutsch 1954, Dodo u. Toda 1958): die Implantation bei Ablatio retinae blieb bisher auf Einzelfälle beschränkt (Hegner 1928, Fritz 1947, Sobhy 1957). Nach Paufique u. Moreau (1953 u. 1954) eignet sich auch *lyophilisierter* menschlicher *Glaskörper* zur Implantation; trotz günstiger tierexperimenteller Ergebnisse (Guzzinati u. Salvi 1956, Alberth u. Darabos 1958) liegen jedoch weitere Berichte über Erfolge bei Netzhautablösung unseres Wissens bisher nicht vor.

Shafer (1956—1958) hat die zuerst von Fieandt (1948) und Cutler (1948) in einzelnen Fällen von Netzhautablösung angewandte Implantation von *Leichenglaskörper* an einer größeren Zahl von Ablatiopatienten ausgeführt und über sein Verfahren mehrfach berichtet. Auch bei therapieresistenten Glaskörpertrübungen sowie nach Glaskörperverlust bei Kataraktoperationen und Keratoplastik (Basu 1954, Kovinskij 1956, Dodo u. Toda 1958, Stukalov 1958) wurden mit dieser Methode Erfolge erzielt. Allerdings muß Friedenwald u. Stiehler (1935) darin zugestimmt werden, daß die zur Implantation aspirierte Flüssigkeit von den physikalischen Eigenschaften des normalen Glaskörpers weit entfernt ist. Demnach bezweifeln auch manche Autoren (Arruga 1956, Pischel 1948, Böck 1959), daß die Implantation von Glaskörperflüssigkeit vorteilhafter sei als die Implantation von physiologischer Kochsalzlösung bzw. Ringerlösung; auf jeden Fall sei sie gefährlicher. Tatsächlich kann die Infektionsgefahr nur durch bakteriologische Untersuchungen der Glaskörperflüssigkeit ausgeschaltet werden (Fritz 1949); nicht vorbehandelter Glaskörper besitzt nämlich entgegen der Ansicht von Shafer u. Bussey (1958) und Reed u. Tushingham (1959) *keine bakteriostatischen oder selbststerilisierenden Eigenschaften* (Zangger u. Marx 1960). Malbran u. Malbran (1956) berichten über massive Glaskörpertrübungen und Böck (1959) sah 7 Tage post operationem die Netzhaut nekrotisch zerfallen. Dieser Zwischenfall dürfte allerdings durch eine Penicillinbeimengung zur Glaskörperflüssigkeit verursacht worden sein, da Shafer u. Bussey (1958) solche Komplikationen bei einer Zahl von 140 Implantationen niemals beobachtet haben. Weiter ist zu bedenken, daß sich in der Netzhaut postmortal autolytische Prozesse abspielen, deren Produkte in den Glaskörper diffundieren und bei der Implantation in das Patientenauge befördert werden. So soll nach Klen (1959) als Folge der Netzhautautolyse der Nichtproteinstickstoff im Leichenglaskörper zunehmen. Da die Leichenglaskörperflüssigkeit außerdem das gesamte Glaskörpereiweiß und vermutlich auch Abbauprodukte enthält, muß schließlich noch die Möglichkeit allgemeiner oder lokaler allergischer Prozesse in Betracht gezogen werden (Fieandt 1948).

Hayano u. Yoshino (1959) empfehlen *Polyvinylpyrrolidon*, einen Kunststoff, aus dem die Ridley-Linse und die Vorderkammerlinse nach

Strampelli hergestellt werden. Dieser Kunststoff ist zwar isoviscös und hat einen adäquaten Brechungsindex; Scuderi (1954) beobachtete jedoch nach Implantation in den Kaninchenglaskörper bleibende bandartige Trübungen.

Eigene Untersuchungen

Wir stellten uns die Aufgabe, *Hyaluronsäure* auf ihre Eignung als Glaskörperimplantat bei Netzhautablösung experimentell zu prüfen.

Hyaluronsäure ist ein hochmolekulares, saures Mukopolysaccharid, das aus den Bausteinen N-Acetyl-D-glucosamin und D-Glucuronsäure besteht; sie bildet 6000—10000 Å lange, geknäuelte Ketten, die „vielleicht durch interne H-Brücken verfestigt werden" (Gibian 1959). Im Gegensatz zu vielen Bakterienpolysacchariden und Glucoproteiden ist die Hyaluronsäure kein Antigen und wirkt auch nicht als Hapten (Gibian 1954). Demnach ist nach Einverleibung in den Organismus mit keinerlei allergischen Prozessen zu rechnen.

Im normalen menschlichen Glaskörper liegt die Hyaluronsäure in freier Form oder in salzartiger Bindung vor. Da ihr Glucosaminanteil konstant ist, kann sie auf indirektem Wege durch Glucosaminbestimmungen im Glaskörper ermittelt werden (Südhof u. Schweer 1955). Nach Grignolo (1954) ist Hyaluronsäure zu 0,0099% (i. e. etwa 0,1 mg/ml GK) am Aufbau des Glaskörpers beteiligt. Meyer et al. (1938) haben in 2 Fällen für den klinisch gesunden Glaskörper einen Wert unter 0,1 mg/ml GK ermittelt; dagegen bestimmte Schweer (1956) in zwei wegen Melanosarkoms enucleierten Bulbi einen Hyaluronsäuregehalt von etwa 0,3 mg/ml GK. Eigene Glucosaminbestimmungen an einer größeren Zahl von Leichenaugen weisen darauf hin, daß der Hyaluronsäuregehalt des menschlichen Glaskörpers erheblich schwankt und sogar Werte von 0,5 mg/ml GK übersteigen kann.

Über die Funktion der Hyaluronsäure im Glaskörper wissen wir heute noch wenig (Gibian 1959). Ihr Aggregations- und Polymerisationsgrad ist für die Viscosität der Glaskörperflüssigkeit von Bedeutung. Außerdem hemmt die Hyaluronsäure im aggregierten Zustand den Abbau des Vitreins durch Kollagenase (Pirie 1949, Schweer u. Südhof 1955) und dürfte daher fermentchemische Vorgänge im Glaskörper regulieren.

Vom chemisch-pharmazeutischen Laboratorium *Etapharm,* Wien, wurde uns eine aus Rinderglaskörper gewonnene Hyaluronsäurelösung in mehreren Konzentrationen zur Verfügung gestellt. Die zähflüssigen Lösungen sind in Ampullen abgefüllt und erscheinen mit unbewaffnetem Auge wasserklar. An der Spaltlampe sieht man einen geringen diffusen und corpusculären Tyndalleffekt, der in den höher konzentrierten Lösungen (Hy 88/6, Hy 88/12 und Hy 88/232) stärker ist als in den niedrig konzentrierten (Hy 88).

Laut *Analysenprotokoll* der *Etapharm* haben die Hyaluronsäurelösungen außer den in Tabelle 1 vermerkten Angabem noch folgende *Eigenschaften:*

Die Lösungen sind *steril.* Nach 10tägiger Bebrütung auf aeroben und anaeroben Nährböden wurde kein Keimwachstum beobachtet. Das *Molekulargewicht* wurde nach der Methode der Lichtstreuungsmessung bestimmt und beträgt 150000 bis 200000. Mittels der *Papierchromatographie* konnten im Hydrolysat Glucosamin und Glucuronsäure nachgewiesen werden. Das Fehlen von Galaktosamin schließt eine Verunreinigung mit Chondroitinschwefelsäure aus. Das von den Lösungen aufgenommene *Infrarotspektrum* gleicht dem einer reinen Hyaluronsäurelösung (Gibian 1959) (Abb. 1). Auch im *Depolymerisationstest* durch Einwirkung von Hyaluronidase wurde die Identität der Lösungen mit reiner Hyaluronsäure festgestellt. Dieser Test ist nämlich bei Abwesenheit von Chondroitin und Chondroitinschwefelsäure

spezifisch für Hyaluronsäure. Im normalen *Pyrogentest* am Kaninchen konnten keine Pyrogene nachgewiesen werden. Die Lösungen sind *eiweißfrei*; die Sulfosalicylsäureprobe ist negativ. Im akuten *Toxicitätstest* bei Mäusen, Kaninchen und Meerschweinchen war keine Toxicität nachweisbar.

Tabelle 1. *Eigenschaften der geprüften Hyaluronsäurelösungen*

	Hyaluronsäurelösungen			
	Hy 88	Hy 88/6[1]	Hy 88/12[1]	Hy 88/232
Gehalt an Natriumhyaluronat je ml .	2 mg	6 mg	12 mg	6,6 mg
Viscosität bei 37° C .	10 cp[2]	50 cp	100 cp	100 cp
P_H	7,0—7,4	7,0—7,4	7,0—7,4	8,5
Begleitstoffe je ml .	0,48 mg (14 Aminosäuren, organische und anorganische Verbindungen)	1,44 mg	2,88 mg	0,20—0,30 mg (7 Aminosäuren, organische und anorganische Verbindungen)

[1] Von diesen beiden Lösungen standen nur einige gefriergetrocknete Ampullen für Tierversuche zur Verfügung.

[2] cp (Centi-Poise) ist ein Maß für den Viscositätsgrad einer Lösung.

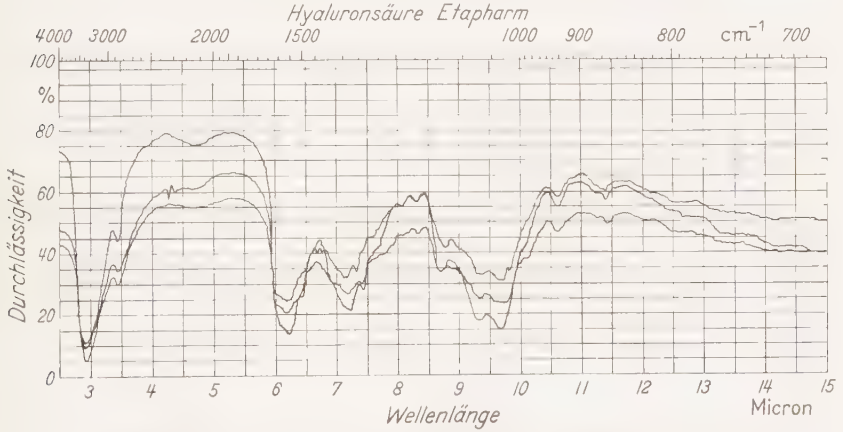


Abb. 1. Infrarotspektrum von 3 Hyaluronsäurelösungen (*Etapharm*), aufgenommen mit dem „Infracord 137" der Firma Perkin-Elmer

I. Untersuchungen in vitro

1. Die Viscosität der Leichenglaskörperflüssigkeit. Da Shafer (1955) den Vorteil des Leichenglaskörpers gegenüber physiologischer Kochsalzlösung in günstigeren Viscositätsverhältnissen der Leichenglaskörperflüssigkeit erblickt, bisher aber keine Viscositätsmessungen bekannt sind, wurden zunächst die folgenden Bestimmungen durchgeführt:

Aus je 6 Leichenaugen wurde Glaskörperflüssigkeit abgesaugt; die Punktate wurden in 2 Eprouvetten gesammelt. Nach 6tägigem Aufbewahren im Eisschrank

bei 3—5° C wurde die Viscosität beider Lösungen in einem modifizierten Oswaldschen Viscosimeter im Wasserbad bei 19°, 20° und 24° C gemessen. Grobe Partikelchen konnten durch Filtration beseitigt werden. Die Meßwerte waren vor und nach dem Filtrieren identisch.

Lösung I:	19°C	1,42 cp	Lösung II: 19°C . . . . . 1,73 cp
	20°C	1,39 cp	20°C . . . . . 1,70 cp
	24°C	1,29 cp	24°C . . . . . 1,58 cp

Aus den vorliegenden 3 Werten wurde die Viscosität bei 37°C mit 0,97 cp (Lösung I) und mit 1,2 cp (Lösung II) errechnet. Die Viscosität von Wasser und molekulardispersen Lösungen beträgt etwa 1,0 cp; demnach ergibt sich kein nennenswerter Unterschied gegenüber physiologischer Kochsalzlösung.

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen beweisen, daß aspirierter Leichenglaskörper, der längere Zeit im Eisschrank aufbewahrt wurde, bei Körpertemperatur praktisch *keine höhere Viscosität besitzt als physiologische Kochsalzlösung.*

2. Erwärmung der Hyaluronsäure. Mehrere Ampullen Hy 88 und Hy 88/232 wurden 3—5 Std lang im Wasserbad auf 40°C erwärmt und vor der Erwärmung, im erwärmten Zustand und nach Abkühlung auf Zimmertemperatur mit der Spaltlampe beobachtet.

Der schon bei Zimmertemperatur sichtbare corpusculäre und diffuse Tyndalleffekt geringen Grades zeigt bei Erwärmung auf 40°C verstärkte Wärmeströmung, die nach dem Abkühlen wieder sistiert. Es treten keinerlei Trübungen auf, die Lösungen bleiben klar.

3. Osmotischer Druck der Hyaluronsäure. Die Messung erfolgte in Breitenbach-Forster-Osmometern mit Ultrazellfilter feinst als Membrane gegen physiologische Kochsalzlösung bei 37°C. Der osmotische Druck beträgt für Hy 88 $\pi = 0{,}44$ cm H_2O und für Hy 88/232 $\pi = 7{,}80$ cm H_2O. Da physiologische Kochsalzlösung einen osmotischen Druck von etwa 1000 cm H_2O besitzt, können beide Lösungen als praktisch *isoton* angesehen werden.

4. Mischen von Leichenglaskörper bzw. Glaskörper enucleierter Bulbi mit Hyaluronsäure. *a) Mischung in der Eprouvette.* Aus 5 Leichenaugen wurde der Glaskörper abgesaugt und in einer Eprouvette gesammelt; diese Flüssigkeit wurde im Verhältnis 1:1, 1:4 und 4:1 mit Hy 88 und mit Hy 88/232 in 6 kleinen Eprouvetten gemischt. Tägliche Kontrolluntersuchungen an der Spaltlampe durch 8 Tage ergaben im Vergleich mit Glaskörperflüssigkeit ohne Hyaluronsäurezusatz keine Änderung in der Opazität der Lösungen.

b) Mischung im Bulbus. Nach Punktion von 2—3 cm^3 Glaskörperflüssigkeit aus 4 Leichenbulbi wurden je 2 Bulbi mit der entsprechenden Menge Hy 88 und Hy 88/232 aufgefüllt, 48 Std lang im Eisschrank (3—5°C) aufbewahrt und dann äquatorial aufgeschnitten; die dabei gewonnene Mischflüssigkeit und die ebenfalls im Eisschrank aufbewahrten Glaskörperpunktate wurden in Eprouvetten gefüllt und an der Spaltlampe miteinander verglichen. In den Glaskörperpunktaten beobachteten wir einen stärkeren Tyndalleffekt und mehr Trübungen als in der Mischflüssigkeit, die von hellen Straßen durchsetzt war, vermutlich infolge unvollständiger Durchmischung der Glaskörperflüssigkeit mit Hy 88 bzw. Hy 88/232.

5. Untersuchungen der Hyaluronsäure mit dem Stoffwechselapparat nach WARBURG (Modell V der Firma Braun, Melsungen). Orientierende Messungen der Atmung und Glykolyse isolierter Rindernetzhaut unter Zusatz von Hyaluronsäurelösungen ergaben für Hy 88 keine Beeinflussung der Glykolyse, jedoch eine Atmungsbeschleunigung um 19%;

Hy 88/232 hemmt die Glykolyse um 16% und steigert die Atmung um 40%. Die Atmungsbeschleunigung dürfte damit zu erklären sein, daß Hyaluronsäure und ihre Begleitstoffe (eventuell Aminosäuren) in den Zellstoffwechsel eingebaut und selbst veratmet werden. Die Größe der Atmungsbeschleunigung ist anscheinend konzentrationsabhängig. Glykolysehemmungen treten im allgemeinen bei toxisch wirkenden Substanzen auf, so daß eine leichte schädigende Wirkung der Hyaluronsäure in hoher Konzentration (Hy 88/232) anzunehmen ist.

II. Tierversuche

1. Methodik. Als Versuchstiere dienten Kaninchen im Gewicht von 1500 bis 3000 g. Nach Pupillenerweiterung mit 1% Atropinlösung, Oberflächenanaesthesie mit 0,4% Novesin (Wander) und Injektion von etwa 1 cm³ 4%iges Novocain in den oberen Fornix wurde der Bulbus vor die Lidspalte luxiert und blieb während des Eingriffes in dieser Stellung fixiert.

Vor der *Implantation* von Hyaluronsäure in einer Menge *bis zu 1,0 cm³* wurde zunächst das Kammerwasser durch Punktion am Limbus und mehrmaliges Lüften der Vorderkammer mit dem Spatel abgelassen und die Punktionsstelle zwecks Verhütung eines Irisvorfalles mit einer Naht wieder verschlossen. Die Hyaluronsäurelösung wurde mit einer Pravazspritze (Kanülenstärke XX, 0,3 mm Durchmesser) bei 12 Uhr 7—8 mm hinter dem Limbus in den Glaskörperraum implantiert.

Bei Hyaluronsäureimplantationen *über 1,0 cm³* wurden nach Abpräparieren eines Bindehautlappens rund um die Einstichstelle am Bulbus 7—8 mm hinter dem Limbus bei 12 Uhr 2 Tabaksbeutelnähte in die Sklera vorgelegt und anschließend mit einer Spritze (Kanülenstärke I, 0,8 mm Durchmesser) etwa 1—2 cm³ Glaskörperflüssigkeit abgesaugt. Sodann wurde so viel Hyaluronsäure in den Glaskörperraum injiziert, daß eine Drucksteigerung mit Hornhauttrübung auftrat. Unter gleichzeitigem Zuziehen beider vorgelegten Nähte durch einen Assistenten wurde schließlich die Kanüle aus dem Bulbus entfernt.

Die postoperative Beobachtungszeit betrug 3—9 Monate. In etwa der Hälfte der Fälle wurde die Tension vor dem Eingriff, unmittelbar danach sowie nach 2—4 und nach 8—16 Std mit einem geeichten Schiötz-Tonometer gemessen. Kontrolluntersuchungen mit der Spaltlampe und dem Ophthalmoskop und die Behandlung mit Atropinsalbe und antibiotischen Augensalben wurden in den ersten 8 Tagen täglich, sodann alle 2—4 Tage und schließlich in größeren Abständen vorgenommen.

2. Ergebnisse (Tabelle 2). An 18 Kaninchenaugen (10 Tieren) wurden 31 Hyaluronsäureimplantationen in den Glaskörperraum ausgeführt. 18mal implantierten wir ohne Absaugen bis zu 1,0 cm³, 13mal mit Absaugen 1,5—2,5 cm³. Die Konzentration der implantierten Hyaluronsäure schwankte zwischen 2 und 12 mg/ml, die Viscosität bei 37° C zwischen 10 und 100 cp. In 6 Augen haben wir je einmal implantiert, in 11 Augen je zweimal und in 1 Auge 3mal.

Die postoperativen *entzündlichen Erscheinungen* im vorderen Bulbusabschnitt (Tyndalleffekt im Kammerwasser, Irishyperämie) waren nach einmaliger Implantation bis zu 1,0 cm³ ohne Absaugen in der Regel gering und nach einigen Tagen abgeklungen. Nach wiederholten Eingriffen oder nach Absaugen und Implantation von mehr als 1,0 cm³ Hyaluron-

Tabelle 2. *Ergebnisse von 31 Hyaluronsäureimplantationen bei 18 Kaninchenaugen (10 Tiere)*

Zahl der Tiere	Auge	Datum	Menge und Konzentration der implantierten Hyaluronsäure cm³	Tage bis zum Abklingen der entzündlichen Glaskörpertrübungen	Komplikationen
1	li.	6. 10. 59	0,1 Hy 88	3	—
	li	10. 3. 60	2,0 Hy 88/232	1	abgegrenzte NH-Ablösung
2	re.	6. 10. 59	0,2 Hy 88	2	—
	li	6. 10. 59	0,2 Hy 88	2	—
	re.	3. 12. 59	0,8 Hy 88/6	6	einzelne NH-Blutungen
3	re.	6. 10. 59	0,3 Hy 88	15	umschriebene Linsentrübung
	li	6. 10. 59	0,4 Hy 88	5	—
	re.	8. 3. 60	2,0 Hy 88/232	—	Linsentrübung zugenommen, NH-Ablösung nach Expression der Linse
4	re.	3. 12. 59	0,8 Hy 88/12	8	—
	re.	8. 3. 60	1,5 Hy 88/232	8	umschriebene Linsentrübung
5	re.	9. 10. 59	0,3 Hy 88	2	—
	li.	9. 10. 59	0,3 Hy 88	2	—
6	re.	9. 10. 59	0,3 Hy 88	—	dichte Linsentrübung
	li.	7. 12. 59	1,0 Hy 88/6	4	einzelne NH-Blutungen
7	re.	13. 10. 59	0,2 Hy 88	2	—
	re.	9. 2. 60	2,0 Hy 88	14	—
	li.	9. 2. 60	2,0 Hy 88	14	NH-Ablösung 3 Wochen postoperativ
	li.	5. 3. 60	2,0 Hy 88/232	20	NH legt sich an
8	re.	14. 8. 59	1,5 Hy 88	10	vorübergehende NH-Ablösung
	re.	13. 10. 59	0,3 Hy 88	8	NH liegt an
	li.	13. 10. 59	0,3 Hy 88	4	—
	re.	1. 3. 60	2,0 Hy 88/232	—	windenblütenförmige NH-Ablösung
	li.	1. 3. 60	2,0 Hy 88/232	14	umschriebene NH-Ablösung
9	re.	16. 10. 59	0,3 Hy 88	1	—
	li.	16. 10. 59	0,3 Hy 88	1	—
	re.	8. 3. 60	2,5 Hy 88	20	einzelne NH-Blutungen
	li.	10. 3. 60	2,5 Hy 88/232	14	—
10	re.	16. 10. 59	0,3 Hy 88	6	—
	li.	16. 10. 59	0,3 Hy 88	7	—
	re.	9. 2. 60	1,5 Hy 88	—	windenblütenförmige NH-Ablösung
	li.	9. 2. 60	1,5 Hy 88/232	—	windenblütenförmige NH-Ablösung

säure dauerte der postoperative Reizzustand 8—14 Tage, ebenso auch bei Komplikationen, wie traumatischer Katarakt und Netzhautablösung.

Der *Glaskörper* hellte sich in allen Fällen nach anfänglicher *korpuskulärer Trübung* wieder auf. Der Zeitraum bis zum vollständigen Klarwerden schwankte zwischen einem Tag und 20 Tagen und betrug bei

Implantationen über 1,0 cm³ durchschnittlich 13 Tage, bei Implantationen unter 1,0 cm³ 4—5 Tage. In 2 Fällen mit dichter traumatischer Katarakt wurde der Bulbus 4—6 Wochen nach dem letzten Eingriff enucleiert und aufgeschnitten; auch in diesen Augen war der Glaskörper makroskopisch klar. Einen häufigen, in seiner Intensität von Fall zu Fall wechselnden Befund stellten glitzernde, *kristallähnliche Einlagerungen* in Gestalt flottierender Flocken und Punkte im hinteren Glaskörperabschnitt dar. Soweit festgestellt werden konnte, traten diese Gebilde schon unmittelbar post operationem auf; sie verschwanden schließlich wieder nach einigen Monaten.

Die Messung der *Tension* ergab vor dem Eingriff sowie 2—4 Std und 8—16 Std danach Normwerte von 3—7/5,5 g. Die unmittelbar nach der Implantation beobachteten Druckwerte wurden dadurch beeinflußt, daß der Bulbus durch die Luxation vor die Lidspalte zunächst unter Druck stand, während die Tension nach Zurücktreten des Augapfels in die Orbita je nach der Menge der implantierten Hyaluronsäure mehr oder weniger abfiel. Daher wurden unmittelbar nach dem Eingriff manchmal geringe Erhöhungen des intraocularen Druckes bis zu 1—3 5,5 g oder subnormale Werte bis zu 10—15/5,5 g gemessen.

Als *intra- und postoperative Komplikationen* sind *traumatische Linsentrübungen* und *Netzhautablösung* zu nennen. Infolge plötzlicher Bewegungen der Tiere während der Implantation, besonders wenn zu Ende des Eingriffes der i. o. Druck angestiegen war, konnte in 3 Fällen eine Linsenverletzung nicht vermieden werden. Zweimal führte diese Verletzung zu einer dichten Katarakt, einmal blieb die Linsentrübung umschrieben, so daß Glaskörper und Fundus weiterhin gut beobachtet werden konnten. In 7 Augen sahen wir intra operationem bzw. tags darauf oder nach Abklingen der entzündlichen Veränderungen eine Ablatio retinae, die zweimal abgegrenzt blieb und einmal wieder spontan zurückging. In einem weiteren Falle löste sich die Netzhaut 3 Wochen post operationem ab, legte sich aber nach einer zweiten Implantation wieder an. Bei einigen dieser Fälle von postoperativer Netzhautablösung gewann man den Eindruck, daß die Abhebung von der Implantationsstelle ausgegangen war. An diesen Stellen konnten gelegentlich auch fleckige Blutungen beobachtet werden, die nach einigen Wochen wieder verschwunden waren.

III. Besprechung der Ergebnisse

Mit der experimentellen Implantation verschiedener Stoffe in den Glaskörperraum des gesunden Kaninchenauges haben sich zahlreiche Autoren bereits beschäftigt.

Elschnig (1911), Löwenstein u. Samuels (1912), Katzin u. Blum (1947), Bottoni u. Raimondo (1949), Binder (1953) und Machi (1958) implantierten

physiologische Kochsalzlösung. Implantationen von *Glaskörper* wurden von Gartner u. Priestley (1947), Katzin u. Blum (1947), Bottoni u. Raimondo (1949), Palomino-Dena et al. (1952), Bellavia (1954), Guzzinati u. Salvi (lyophilisierter GK) (1956) und Alberth u. Darabos (lyophilisierter GK) (1958) ausgeführt. Raimondo u. Bottoni (1951) sowie Scuderi (1954) benutzten *Liquor cerebrospinalis* bzw. *Polyvinylpyrrolidon*. Katzin u. Blum (1947), Usui (1956) und Machi (1958) verwendeten *Kammerwasser*.

Als unvermeidliche Komplikationen werden im Schrifttum Linsenschädigungen, Netzhautablösung und Blutungen in den Glaskörperraum bzw. Netzhautblutungen genannt. Wir haben eine Netzhautablösung nur in solchen Augen gesehen, deren Glaskörper teilweise abgesaugt worden war, nie aber nach einfachen Implantationen. Besonders bei Ersteingriffen, wo der Glaskörper noch gallertige Struktur besitzt, führt das Absaugen leicht zur Netzhautablösung. Einige Wochen nach der Implantation von Hyaluronsäure ist der Glaskörper verflüssigt, so daß gefahrloser abgesaugt werden kann.

Da unsere Hyaluronsäurelösungen der physiologischen Kochsalzlösung isoton sind, waren postoperative Drucksteigerungen durch Flüssigkeitsaufnahme des Implantates nicht zu erwarten. Tatsächlich konnten wir in den überprüften Fällen höchstens kurzfristige Drucksteigerungen bis zu 1—3/5,5 g beobachten.

Die Konzentration der Hyaluronsäure hatte anscheinend auf die postoperativen entzündlichen Glaskörpertrübungen und Komplikationen nur geringen Einfluß. Dagegen fanden wir, daß Stärke und Dauer dieser Glaskörpertrübungen signifikant von der Menge des abgesaugten Glaskörpers und dem damit zusammenhängenden Operationstrauma, von der Menge der implantierten Hyaluronsäure und von der Zahl der durchgeführten Eingriffe abhängig waren. Diese Faktoren hatten aber keinen Einfluß auf die oben erwähnten glitzernden Trübungen. Löwenstein u. Samuels (1912) beobachteten beim Kaninchen nach Glaskörperabsaugung und Implantation von 0,85% NaCl-Lösung ebenfalls „hellschimmernde, flottierende Flocken und Punkte" und interpretierten diese Gebilde als „zertrümmertes Glaskörpergewebe". Diese Veränderungen erinnern an eine Synchisis scintillans. Auf welchem anatomischen Substrat sie wirklich beruhen, ist unbekannt. Der Einblick in den Fundus wurde durch diese Trübungen nicht beeinträchtigt.

Obwohl sich im Tierversuch kein Anhaltspunkt für eine schädigende Wirkung hoher Hyaluronsäurekonzentrationen ergeben hat, sollte der schon angeführte Warburg-Befund nicht unbeachtet bleiben. Die Glykolysehemmung der hochkonzentrierten Hyaluronsäurelösung Hy 88,232 um 16% darf als Ausdruck einer leichten Schädigung der Netzhaut durch Hyaluronsäure aufgefaßt werden. Da die Hemmung der anaeroben Netzhautglykolyse einen der empfindlichsten Indicatoren für den schädigenden Einfluß einer Substanz darstellt, sollten Lösungen mit einer

Konzentration über 2,0 mg Hyaluronsäure je ml zur Implantation nicht verwendet werden.

Die optimale Konzentration der für eine Implantation verwendbaren Hyaluronsäurelösung können wir allerdings noch nicht angeben. Vorläufig erscheint für die klinische Anwendung ein Konzentration von 2,0 mg/ml als zweckmäßig. Bei dieser Konzentration werden Netzhautschäden sicher verhütet und die Vorteile eines erheblichen Viscositätsgrades bleiben gewahrt. Der Vorzug der Hyaluronsäurelösung gegenüber anderen Implantaten dürfte nämlich unseres Erachtens darin zu erblicken sein, daß Hyaluronsäure nicht nur einen physiologischen Bestandteil des Glaskörpers darstellt, sondern durch ihren Viscositätsgrad auch länger als andere Implantate im Glaskörperraum verbleibt. Damit vermag sie die Funktion einer den physiologischen Bedingungen nahekommenden „Glaskörperplombe" zu erfüllen.

Auf Grund der vorliegenden experimentellen Ergebnisse wurde an der Grazer Augenklinik die bisher geübte Implantation von Leichenglaskörper nach Shafer kürzlich verlassen und die Implantation von Hyaluronsäure aufgenommen. Über die klinischen Erfahrungen soll in absehbarer Zeit berichtet werden.

Zusammenfassung

Nach einer kurzen Übersicht über die operative Behandlung der Netzhautablösung durch Implantation verschiedener Stoffe in den Glaskörperraum werden aus Rinderglaskörper gewonnene, chemisch definierte und sterile *Hyaluronsäurelösungen* auf ihre Eignung zur Implantation geprüft. Der Hyaluronsäuregehalt der untersuchten Lösungen bewegt sich zwischen 2 und 12 mh/ml, die Viscosität bei 37° C zwischen 10 und 100 cp (Centi-Poise). Dagegen ergaben Viscositätsbestimmungen von Leichenglaskörperflüssigkeit keinen nennenswerten Unterschied gegenüber molekulardispersen Lösungen wie physiologische Kochsalzlösung bzw. Ringerlösung.

Untersuchungen in vitro ergaben, daß Hyaluronsäurelösungen nach Erwärmen bis zu 40° C keine Einbuße ihrer Durchsichtigkeit erleiden, einer physiologischen Kochsalzlösung isoton sind und beim Mischen mit abgesaugtem oder in situ belassenem Leichenglaskörper keinerlei Ausfällungen zeigen. Mit dem Stoffwechselapparat nach Warburg wurde bei Einwirkung auf frische Rindernetzhaut eine konzentrationsabhängige Atmungsbeschleunigung bis zu 40% und bei Einwirkung hochkonzentrierter Hyaluronsäurelösungen eine anaerobe Glykolyschemmung um 16% gefunden.

Im *Tierversuch* wurden an 18 Kaninchenaugen 31 Implantationen mit je 0,2—2,5 cm^3 Hyaluronsäure durchgeführt. Tensionsmessungen

bis zu 16 Std nach dem Eingriff ließen keine nennenswerten Drucksteigerungen erkennen. Auftretende Glaskörpertrübungen waren vorübergehender Natur und wurden von der Konzentration der Hyaluronsäurelösungen weniger beeinflußt als von der implantierten Menge, von vorausgegangenen Absaugungen sowie von der Zahl der am einzelnen Auge ausgeführten Eingriffe. Unter den Komplikationen sind 3 Fälle von traumatischer Linsentrübung und 8 Fälle von Netzhautablösung zu erwähnen.

Hyaluronsäure stellt als Bestandteil des normalen Glaskörpers ein weitgehend physiologisches Implantat dar und besitzt eine höhere Viscosität als Luft, physiologische Kochsalzlösung, Ringerlösung oder Leichenglaskörper. Sie dürfte daher auch länger als alle diese Implantate im Glaskörperraum verbleiben und besser geeignet sein, in Fällen von Netzhautablösung die Funktion einer „Glaskörperplombe" zu erfüllen.

Der Firma *Etapharm*, Wien, danke ich für die Überlassung der Versuchsmengen und für die Unterstützung der Arbeiten. Für die Durchführung der physikalisch-chemischen Untersuchungen (Viscosität, osmotischer Druck und Warburg-Methoden) im Institut für physikalische Chemie an der Universität Graz (Vorstand: o. Prof. Dr. O. Kratky) bin ich den Herren Prof. Dr. E. Schauenstein, Doz. Dr. J. Schurz und Dr. G. Schatz zu Dank verpflichtet.

Literatur

Alberth, B., u. G. Darabos: Experimentelle Transplantation vom lyophilisierter Glaskörper. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 596—599 (1958).

Arruga, H.: Ocular Surgery. Second English Edition. New York-Toronto-London: McGraw-Hill 1956.

Basu, P. K.: Vitreous replacement. Indian med. Rev. Mem. **26**, 84—87 (1954) Zit. nach J. McLean, Lens and vitreous. Arch. Ophthal. (Chicago) **55**, 548—564 (1956).

Bellavia, M.: Ricerche sperimentali sul trapianto del vitreo. G. ital. Oftal. **7**, 225—234 (1954). Zit. nach Zbl. ges. Ophthal. **63**, 290.

Binder, R.: Experimentelle Untersuchungen zur Glaskörperausspülung mit einer neuen Doppelnadel. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **58**, 154—156 (1953).

Birch-Hirschfeld, A.: Zur Therapie der Netzhautablösung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **82**, 241—299 (1912).

Böck, J.: Diskussionsbemerkung zu Linnen, Kombinierung von Operationsmethoden bei Amotio retinae. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **62**, 217 (1959).

Bottoni, A., e N. Raimondo: Ricerche sperimentali sul trapianto di vitreo. Ann. Ottal. **75**, 311—319 (1949). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **54**, 211.

Cutler, N. L.: Transplantation of human vitreous. Arch. Ophthal. (Chicago) **39**, 419—424 (1948).

Deutsch, S. S.: Vitreous aspiration. Amer. J. Ophthal. **37**, 234—238 (1954).

Deutschmann, R.: Über ein neues Heilverfahren bei Netzhautablösung. Zbl. Augenheilkunde **19**, 209—213 (1895).

Deutschmann, R.: Zur operativen Behandlung der Netzhautablösung. Klin. Mbl. Augenheilk. **44**, 364—370 (1906).

Dodo, T., and S. Toda: Evaluation of vitreous replacement for treatment of pronounced vitreous opacity. Acta Soc. ophthal. jap. **62**, 129—143 (1958). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **76**, 297.

Elschnig, A.: Über Glaskörperersatz. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **37**, 11—15 (1911).

Fano: Traité pratique des maladies des yeux, pag. 417 (1866). Zit. nach G. Wernicke, Beiträge zur operativen Behandlung der Netzhautablösung. Klin. Mbl. Augenheilk. **44**, 134—161 (1906).

Fieandt, O. v.: Transplantationsversuche mit menschlichem Glaskörper. Ophthalmologica (Basel) **115**, 257—268 (1948).

Friedenwald, J. S., and R. D. Stiehler: Structure of the vitreous. Arch Ophthal. (Chicago) **14**, 789—808 (1935).

Fritz, M. H.: The substitution of cerebrospinal fluid for vitreous clouded with opacities. Amer. J. Ophthal. **30**, 979—984 (1947). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **52**, 418.

Fritz, M. H.: The use of sterile refrigerated pooled human vitreous in living eyes. Amer. J. Ophthal. **32**, 45—50 (1949).

Fritz, M. H., Th. Fennessy and H. Cabrero: Operative technique of vitreous replacement. Amer. J. Ophthal. **30**, 1221—1224 (1947). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **50**, 60.

Galezowski, X.: Nouveau procede operatorie dans le decollement de la retine. XV. Congr. de Chirurgie, Paris 1902,, p. 417—420.

Gartner, S., and B. S. Priestley: Transplantation of the vitreous. Arch. Ophthal. (Chicago) **38**, 487—493 (1947). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **50**, 60.

Gibian, H.: Ergebnisse der Enzymforschung. Das Hyaluronsäure-Hyaluronidase-System, Bd. 13, S. 1—84. Leipzig: Geest & Potig 1954.

Gibian, H.: Mucopolysaccharide und Mucopolysaccharidasen. Einzeldarstellungen aus dem Gesamtgebiet der Biochemie, N. F. Bd. IV., Wien: Franz Deutike 1959.

Grafton jr., E. G., and J. S. Guyton: The value of injecting saline into the vitreous as an adjunct to diathermy operations for retinal detachment. Amer. J. Ophthal. **31**, 299—303 (1948).

Grignolo, A.: Les connaissances actuelles sur la structure du corps vitré. Fortschr. Augenheilk. 2, 1—35 (1953).

Grossmann, K.: Ophthal. Rev. 288 (1883). Ref. nach A. Birch-Hirschfeld, Zur Therapie der Netzhautablösung. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **82**, 241—299 (1912).

Guzzinati, G. C., e G. Salvi: Ricerche sperimentali sul trapianto di vitreo liofilizzato. Ann. Ottal. **82**, 313—320 (1956). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **69**, 272.

Hayano, S., and T. Yoshino: Lokale Anwendung von Polyvinylpyrrolidon (PVP) bei einigen Augenerkrankungen. J. clin. Ophthal. jap. **13**, 449—453 (1959). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **77**, 279.

Hegner, C. A.: Über Glaskörperersatz. Ber. dtsch. ophthal. Ges. **47**, 391—394 (1928).

Katzin, M. H., and J. Blum: Transplantation of vitreous. A preliminary report. Brit. J. Ophthal. **31**, 760—766 (1947). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **51**, 411.

Klen, R.: Einige Erfahrungen mit der Entnahme und Konservierung von Glaskörper. Čsl. Ofthal. **15**, 102—104 (1959). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **77**, 279.

Kovinskij, G. I.: Ersatz des Glaskörperverlustes bei Eingriffen am Augapfel durch Leichenglaskörper. Oftal. Z. **11**, 294—298 (1956). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **71**, 295.

Landegger, P. G.: Clinical experiences with vitreous replacements. Amer. J. Ophthal. **33**, 915—921 (1950).

Lenz, G.: Augenärztliche Operationslehre von A. Elschnig, Bd. IX.: Operationen an Aderhaut, Netzhaut und Glaskörper, S. 1341—1357. Berlin 1922.

Lijó-Pavia, J., u. M. Cabrera: Der Glaskörper, sein Ersatz. Rev. otol. etc. y Cir. neur. **24**, 13—17 (1949). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **52**, 334.

Lindner, K.: Ophthalmologische Operationslehre von R. Thiel. Liefg 2: Operative Behandlung der Netzhautabhebung. 1943.

Löwenstein, A., u. B. Samuels: Über Glaskörperersatz I, experimentelle Untersuchungen. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **80**, 500—513 (1912).

Machi, T.: Experimental study on vitreous opacities by replacement technic. Report I. Comparative results in the effect of vitreous replacement by physiological saline solution and by aqueous humor. Acta Soc. ophthal. jap. **62**, 247—256 (1958). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **76**, 225.

Malbran, J., et E. Malbran: Le decollement de la retine et son traitment selon Schepens. Boll. Oculist. **35**, 712—720 (1956).

Malbran, J., and E. Malbran: Some results in retinal detachment surgery. Brit. J. Ophthal. **43**, 288—292 (1959).

Meyer, K., E. M. Smyth and E. Gallardo: On the nature of the ocular fluids. II. The Hexosamine content. Amer. J. Ophthal. **21**, 1083—1090 (1938).

Ohm, J.: Über die Behandlung der Netzhautablösung durch operative Entleerung der subretinalen Flüssigkeit und Einspritzung von Luft in den Glaskörper. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **79**, 442—450 (1911).

Oksala, A.: Einige Bemerkungen zu Veränderungen im Glaskörper nach Luft- und Kochsalzinjektionen. Klin. Mbl. Augenheilk. **131**, 615—618 (1957).

Palomino-Dena, F., S. Silva-López y V. Tapia-González: Transplante de vitreo. An. Soc. mex. Oftal. **26**, 405—418 (1952). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **62**, 299.

Paufique, L., et P. G. Moreau: Les greffes de vitré lyophilisé. Note préliminaire. Ann. Oculist. (Paris) **186**, 873—875 (1953).

Paufique, L., and P. G. Moreau: Twelve grafts of lyophilized vitreous. Bull. Soc. ophthal. France 142—145 (1954).

Pillat, A.: Ergebnisse mit der Luftinjektion in den Glaskörper nach diathermischer Operation gegen Netzhautablösung. Verh. öst. ophthal. Ges. **3**, 57—64 (1957).

Pirie, A.: Ox vitreous humor. II. Hyaluronic acid relationships. Brit. J. Ophthal. **33**, 271—283 (1949).

Pischel, D. K.: Diskussionsbemerkung zu Cutler, N. L.: Transplantation of human vitreous. Arch. Ophthal. (Chicago) **39**, 423 (1948).

Proksch, M.: Versuche von Glaskörperersatz. Z. Augenheilk. **58**, 444—447 (1926).

Raimondo, N., e A. Bottoni: Ricerche sperimentali sul trapianto di vitreo. II. — Sostituzione con liquido cefalorachidiano eteroplastico. Ann. Ottal. **77**, 48—51 (1951). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **56**, 198.

Reed, H., and G. Tushingham: The antibacterial property of vitreous. A.M.A. Arch. Ophthal. **62**, 780—781 (1959).

Rohmer: Effets des injections d'air stérilisé dans le vitré contre le décollement de la rétine. Arch. Ophthal. (Paris) **32**, 257, 378 (1912). Ref. Zbl. Augenheilk. **36**, 281 (1912).

Schenk, H.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur Frage der Resorption gasförmiger Stoffe aus dem Glaskörper. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **161**, 252—281 (1959).

Schöler: Zur operativen Behandlung und Heilung der Netzhautablösung. Berlin: H. Peters 1889.

Schweer, G.: Zum Hyaluronsäuregehalt des menschlichen Glaskörpers. Klin. Mbl. Augenheilk. **129**, 317—319 (1956).

Schweer, G., u. H. Südhof: Studien über das Glukosamin des Glaskörpers. II. Mitteilung: Der Glukosamingehalt des Rinderglaskörpers in Abhängigkeit vom Lebensalter. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **157**, 85—91 (1955).

Scuderi, G.: Ricerche sperimentali sul trapianto del vitreo. (Tentativi di sostituzione parziale con vitreo omologo, con liquor eterologo, con soluzioni di polivinilpirrolidone.) Ann. Ottal. **80**, 213—220 (1954). Ref. Zbl. ges. Opthal. **63**, 290.

Shafer, D. M.: Vitreous implant in retinal detachment. A study of 50 consecutive vitreous operations. N.Y. St. J. Med. **56**, 3300—3302 (1956). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **71**, 100.

Shafer, D. M.: The treatment of retinal detachment by vitreous implant. Trans. Amer. Acad. Ophthal. Otolaryng. **61**, 194—200 (1957).

Shafer, D. M., and J. L. Bussey: Further experience with vitreous implants in old retinal detachments. A.M.A. Arch. Ophthal. **60**, 255—257 (1958).

Shobhy, M.: Guérison du decollement rétinien inopérable après remplacement du vitré suivi par raccourcissement de la sclérotique. Ophthalmologica (Basel) **134**, 111—113 (1957).

Stukalov, S. E.: Clinical supervision of the substitution of the hyaloid in subtotal keratoplasty patients. Ofthal. Ž. **13**, 298—301 (1958). Ref. Zbl. ges. Ophthal. **76**, 205.

Südhof, H., u. G. Schweer: Studien über das Glukosamin des Glaskörpers. I. Mitteilung: Die Glukosaminbestimmung im Rinderglaskörper. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 427—432 (1955).

Usui, K.: Experimental study on the efficacy of replacement of vitreous by injections of aequeous humor in induced vitreous opacity. Acta Soc. ophthal. jap. **60**, 946—953 (1956).

Wernicke, G.: Klinische und experimentelle Beiträge zur operativen Behandlung der Netzhautablösung. Klin. Mbl. Augenheilk. **44**, 134—161 (1906).

Wolff, W.: Jodinjektionen in den Glaskörper von Hunden. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **40**, 63—112 (1894).

Zangger, J., u. J. Marx: Zur Frage der antibakteriellen Eigenschaft des menschlichen Glaskörpers. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **162**, 237 (1960).

Dr. med. Wolfgang Widder,
Graz (Österreich), Universitäts-Augenklinik, Auenbruggerplatz 1

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 430—439 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik in Graz (Vorstand: Prof. Dr. K. Hruby)

Die Beeinflussung experimenteller Hornhautnekrosen durch lokale Anwendung von Vitamin A und Panthenol

Von

Wolfgang Funder

Mit 4 Textabbildungen

Nach unseren mehrjährigen Beobachtungen hat sich die lokale Anwendung einer Augensalbe mit den Roche-Präparaten Arovit (Vitamin A) und Bepanthen (Panthenol) bei der Behandlung verschiedener Hornhauterkrankungen und postoperativer Zustände klinisch bewährt. Um diese empirischen Ergebnisse näher zu überprüfen, wurde in den vorliegenden Untersuchungen der Einfluß der genannten Salbe auf die Heilung experimenteller Läsionen am Kaninchenauge studiert[1].

1. Einleitung

Vitamin A und Panthenol sind gemeinsam in der Augenheilkunde noch nicht angewandt worden. Die lokale Wirkung jedes der beiden Vitamine allein wurde aber schon mehrmals untersucht.

Vitamin A fand anfänglich in seiner Vorstufe, dem Carotin, Verwendung (R. Kapziowskaja 1934, F. Racevskij 1934, J. Vanysek 1937), später bediente man sich des Lebertrans (E. Federici 1937, J. Vanysek 1937) und zuletzt verschiedener Reinpräparate (E. Heinsius 1937, S. K. Kentgens 1938, E. Rosenhauch 1939, A. Vogt 1941, K. Ullerich und G. Durchschlag 1953, H. J. Küchle 1957). Der Wirkstoff wurde meist lokal in Dosen von 750—100000 IE/cm³ und manchmal auch kombiniert mit parenteralen Gaben (S. K. Kentgens 1938) verabfolgt.

Experimentell wurde der Einfluß der Vitamine auf den Heilungsverlauf von Erosionen (E. Heinsius 1937, K. Ullerich und G. Durchschlag 1953, H. J. Küchle 1957) und oberflächlichen (E. Federici 1937, J. Vanysek 1937) und tiefen Wunden (J. Vanysek 1937) der Kaninchenhornhaut untersucht. Nach E. Federici (1937) und E. Heinsius (1937) wird die Heilung regelmäßig gefördert, nach Vanysek (1937) gelegentlich; K. Ullerich und G. Durchschlag (1953) sahen keine Wirkung und H. J. Küchle (1957) berichtet sogar über verzögerte Heilung.

Vitamin A wurde zur Behandlung nachstehender Augenerkrankungen empfohlen: Keratoconjunctivitis eccematosa et sicca, Herpes corneae,

[1] Die Untersuchungen wurden mit freundlicher Unterstützung der Firma Hoffmann-La Roche durchgeführt.

Hy 88/232 hemmt die Glykolyse um 16% und steigert die Atmung um 40%. Die Atmungsbeschleunigung dürfte damit zu erklären sein, daß Hyaluronsäure und ihre Begleitstoffe (eventuell Aminosäuren) in den Zellstoffwechsel eingebaut und selbst veratmet werden. Die Größe der Atmungsbeschleunigung ist anscheinend konzentrationsabhängig. Glykolysehemmungen treten im allgemeinen bei toxisch wirkenden Substanzen auf, so daß eine leichte schädigende Wirkung der Hyaluronsäure in hoher Konzentration (Hy 88/232) anzunehmen ist.

II. Tierversuche

1. Methodik. Als Versuchstiere dienten Kaninchen im Gewicht von 1500 bis 3000 g. Nach Pupillenerweiterung mit 1% Atropinlösung, Oberflächenanaesthesie mit 0,4% Novesin (Wander) und Injektion von etwa 1 cm³ 4%iges Novocain in den oberen Fornix wurde der Bulbus vor die Lidspalte luxiert und blieb während des Eingriffes in dieser Stellung fixiert.

Vor der *Implantation* von Hyaluronsäure in einer Menge *bis zu 1,0 cm³* wurde zunächst das Kammerwasser durch Punktion am Limbus und mehrmaliges Lüften der Vorderkammer mit dem Spatel abgelassen und die Punktionsstelle zwecks Verhütung eines Irisvorfalles mit einer Naht wieder verschlossen. Die Hyaluronsäurelösung wurde mit einer Pravazspritze (Kanülenstärke XX, 0,3 mm Durchmesser) bei 12 Uhr 7—8 mm hinter dem Limbus in den Glaskörperraum implantiert.

Bei Hyaluronsäureimplantationen *über 1,0 cm³* wurden nach Abpräparieren eines Bindehautlappens rund um die Einstichstelle am Bulbus 7—8 mm hinter dem Limbus bei 12 Uhr 2 Tabaksbeutelnähte in die Sklera vorgelegt und anschließend mit einer Spritze (Kanülenstärke I, 0,8 mm Durchmesser) etwa 1—2 cm³ Glaskörperflüssigkeit abgesaugt. Sodann wurde so viel Hyaluronsäure in den Glaskörperraum injiziert, daß eine Drucksteigerung mit Hornhauttrübung auftrat. Unter gleichzeitigem Zuziehen beider vorgelegten Nähte durch einen Assistenten wurde schließlich die Kanüle aus dem Bulbus entfernt.

Die postoperative Beobachtungszeit betrug 3—9 Monate. In etwa der Hälfte der Fälle wurde die Tension vor dem Eingriff, unmittelbar danach sowie nach 2—4 und nach 8—16 Std mit einem geeichten Schiötz-Tonometer gemessen. Kontrolluntersuchungen mit der Spaltlampe und dem Ophthalmoskop und die Behandlung mit Atropinsalbe und antibiotischen Augensalben wurden in den ersten 8 Tagen täglich, sodann alle 2—4 Tage und schließlich in größeren Abständen vorgenommen.

2. Ergebnisse (Tabelle 2). An 18 Kaninchenaugen (10 Tieren) wurden 31 Hyaluronsäureimplantationen in den Glaskörperraum ausgeführt. 18mal implantierten wir ohne Absaugen bis zu 1,0 cm³, 13mal mit Absaugen 1,5—2,5 cm³. Die Konzentration der implantierten Hyaluronsäure schwankte zwischen 2 und 12 mg/ml, die Viscosität bei 37° C zwischen 10 und 100 cp. In 6 Augen haben wir je einmal implantiert, in 11 Augen je zweimal und in 1 Auge 3mal.

Die postoperativen *entzündlichen Erscheinungen* im vorderen Bulbusabschnitt (Tyndalleffekt im Kammerwasser, Irishyperämie) waren nach einmaliger Implantation bis zu 1,0 cm³ ohne Absaugen in der Regel gering und nach einigen Tagen abgeklungen. Nach wiederholten Eingriffen oder nach Absaugen und Implantation von mehr als 1,0 cm³ Hyaluron-

Tabelle 2. *Ergebnisse von 31 Hyaluronsäureimplantationen bei 18 Kaninchenaugen (10 Tiere)*

Zahl der Tiere	Auge	Datum	Menge und Konzentration der implantierten Hyaluronsäure cm³	Tage bis zum Abklingen der entzündlichen Glaskörpertrübungen	Komplikationen
1	li.	6. 10. 59	0,1 Hy 88	3	—
	li	10. 3. 60	2,0 Hy 88/232	1	abgegrenzte NH-Ablösung
2	re.	6. 10. 59	0,2 Hy 88	2	—
	li	6. 10. 59	0,2 Hy 88	2	—
	re.	3. 12. 59	0,8 Hy 88/6	6	einzelne NH-Blutungen
3	re.	6. 10. 59	0,3 Hy 88	15	umschriebene Linsentrübung
	li	6. 10. 59	0,4 Hy 88	5	—
	re.	8. 3. 60	2,0 Hy 88/232	—	Linsentrübung zugenommen, NH-Ablösung nach Expression der Linse
4	re.	3. 12. 59	0,8 Hy 88/12	8	—
	re.	8. 3. 60	1,5 Hy 88/232	8	umschriebene Linsentrübung
5	re.	9. 10. 59	0,3 Hy 88	2	—
	li.	9. 10. 59	0,3 Hy 88	2	—
6	re.	9. 10. 59	0,3 Hy 88	—	dichte Linsentrübung
	li.	7. 12. 59	1,0 Hy 88/6	4	einzelne NH-Blutungen
7	re.	13. 10. 59	0,2 Hy 88	2	—
	re.	9. 2. 60	2,0 Hy 88	14	—
	li.	9. 2. 60	2,0 Hy 88	14	NH-Ablösung 3 Wochen postoperativ
	li.	5. 3. 60	2,0 Hy 88/232	20	NH legt sich an
8	re.	14. 8. 59	1,5 Hy 88	10	vorübergehende NH-Ablösung
	re.	13. 10. 59	0,3 Hy 88	8	NH liegt an
	li.	13. 10. 59	0,3 Hy 88	4	—
	re.	1. 3. 60	2,0 Hy 88/232	—	windenblütenförmige NH-Ablösung
	li.	1. 3. 60	2,0 Hy 88/232	14	umschriebene NH-Ablösung
9	re.	16. 10. 59	0.3 Hy 88	1	—
	li.	16. 10. 59	0,3 Hy 88	1	—
	re.	8. 3. 60	2,5 Hy 88	20	einzelne NH-Blutungen
	li.	10. 3. 60	2,5 Hy 88/232	14	—
10	re.	16. 10. 59	0,3 Hy 88	6	—
	li.	16. 10. 59	0,3 Hy 88	7	—
	re.	9. 2. 60	1,5 Hy 88	—	windenblütenförmige NH-Ablösung
	li.	9. 2. 60	1,5 Hy 88/232	—	windenblütenförmige NH-Ablösung

säure dauerte der postoperative Reizzustand 8—14 Tage, ebenso auch bei Komplikationen, wie traumatischer Katarakt und Netzhautablösung.

Der *Glaskörper* hellte sich in allen Fällen nach anfänglicher *korpuskulärer Trübung* wieder auf. Der Zeitraum bis zum vollständigen Klarwerden schwankte zwischen einem Tag und 20 Tagen und betrug bei

rezidivierende Erosion, Ulcus corneae, Epitheldegeneration der Hornhaut, oberflächliche und tiefe Keratitis (R. Kapziowskaja 1934, F. Racevskij 1934, J. Vanysek 1937, M. E. Alvaro 1937, S. K. Kentgens 1938, E. Rosenhauch 1939, A. Vogt 1941). Demgegenüber betonten K. Ullerich und G. Durchschlag (1953), daß die Vitamin A-Therapie der Regeneration des Hornhautepithels nur bei einem Vitamin A-Defizit förderlich sei.

Panthenol wurde als 5–10% Tropflösung oder 5% Salbe verwendet. Nach G. Haselmann, K. Pulfrich und H. Haselmann (1952) beschleunigt dieser Wirkstoff am Kaninchenauge die Heilung von Hornhauterosionen; K. Ullerich und G. Durchschlag (1953) und H. J. Küchle (1957) konnten eine solche Wirkung nicht feststellen.

Nach klinischen Beobachtungen soll Panthenol die Heilung herpetischer und anderer Hornhautgeschwüre fördern, bei Hornhauterosionen und „Keratitis superficialis" aber wirkungslos sein (L. Rosen 1949, G. Haselmann, K. Pulfrich und H. Haselmann 1952).

2. Versuchsanordnung

Bei 44 Kaninchen mit einem Gewicht von 2,5—3 kg (28 Tiere) bzw. 0,5—1,5 kg (16 Tiere) wurden beide Augen in folgender Weise verletzt: Nach Oberflächenanaesthesie mit 0,4% Novesinlösung wurde die Hornhaut mit einem Trepan von 6,5 mm Durchmesser 0,1 mm tief konzentrisch zur Mitte oberflächlich eingeschnitten. Diese Schnittwunde wurde mit Fluorescein angefärbt und diente als Leitlinie für sechs diathermische Coagulationen, welche möglichst gleichmäßig verteilt wurden. Zur Coagulation wurden eine Kugelelektrode von 1,5 mm Durchmesser und eine Stromstärke von 50 mA verwendet, die Dauer der Einwirkung betrug 3, 6, 9, 12, 15 und 18 sec, so daß Coagulate zunehmender Intensität erzielt wurden.

Tabelle 1

Anzahl der Tiere	Behandlung des einen Auges	Behandlung des anderen Auges
10	Arovit-Bepanthensalbe	—
7	Arovit-Bepanthensalbe	Bepanthensalbe
7	Arovit-Bepanthensalbe	Salbengrundlage
7	Bepanthensalbe	Bepanthensalbe
7	Bepanthensalbe	—
6	Salbengrundlage	—

Alle Augen wurden 3mal täglich mit unseren Salben und mit Nebacetintropfen behandelt. Die Arovit-Bepanthensalbe enthält 25000 IE Vitamin A/g und 5% Panthenol und setzt sich folgendermaßen zusammen:

Rp. Ölige Arovit-Injektionslösung	0,767
Bepanthen-Injektionslösung	2,088
Paraffini subliquidi	2,145
Vaselini albi purissimi „Chesebrough"	4,5
Adipis lanae	0,5

Daneben wurde eine Salbe ohne Arovit und auch reine Salbengrundlage versucht, um die Wirksamkeit der Kombination beider Wirkstoffe von der des Panthenols bzw. der Salbengrundlage allein abzugrenzen (Tabelle 1).

Im *histologischen Präparat* war die Hornhaut am Ort der 15 bzw. 18 sec dauernden Coagulationen am stärksten verändert und hier zeigte sich auch der Einfluß der Therapie am deutlichsten. Daher sollen hier nur diese Brennstellen beschrieben werden. Sie waren am 1. Tage durch Epithel- und Stromaverlust auf die Hälfte oder ein Drittel der normalen Hornhautdicke reduziert, am 3. Tage durch Quellung

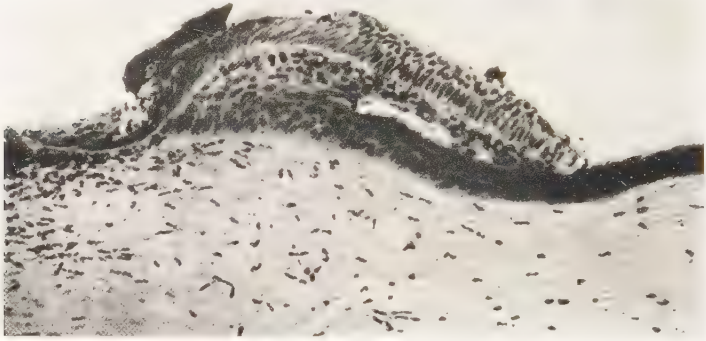


Abb. 1. Präparat vom 3. Tage nach der Hornhautläsion. Behandlung mit Arovit-Bepanthensalbe. Der oberflächliche, durch die Coagulation geschädigte Epithelverband grenzt sich deutlich von dem darunter befindlichen neugebildeten Epithel ab

Abb. 2. Präparat vom 3. Tage nach der Hornhautläsion. Behandlung mit Salbengrundlage. Der durch die Coagulation geschädigte helle Epithelverband ist vom neugebildeten dunklen Epithel umwachsen

des verbliebenen Parenchyms nur um ein Drittel oder gar nicht verdünnt und blieben am 10. Tage durch Gewebsneubildung hinsichtlich ihrer Dicke nur wenig hinter der Norm zurück. — Am 1. Tage waren am Rande der Hornhautdefekte 2 *Epithel*verbände sichtbar. Der oberflächliche, durch die Coagulation geschädigte Epithelverband — erkennbar an eosinophilem Plasma und degenerativ veränderten Kernen — grenzte sich durch eine Zone polymorphkerniger Leukocyten vom tiefen, neugebildeten, basophilen Epithel ab, dessen Zellagen verdoppelt waren und mit dem Epithel der Umgebung zusammenhingen. Am 3. Tage fehlte in den mit Arovit-

Bepanthensalbe behandelten Augen der oberflächliche Epithelverband oder er grenzte sich von den tiefen Zellen deutlich ab (Abb. 1), während bei den anderen Augen der oberflächliche Epithelverband meist vom tiefen umwachsen war (Abb. 2); außerdem hatte sich die Zahl der tiefen Zellagen vervierfacht. Am 5. Tage war das Epithel einheitlich basophil und nach Behandlung mit irgendeiner der verwendeten

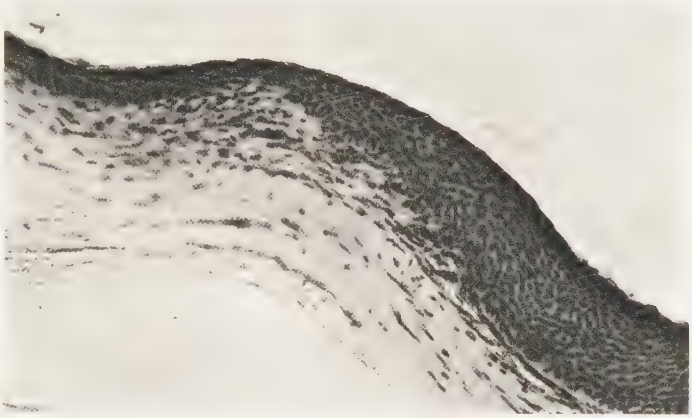


Abb. 3. Präparat vom 5. Tage nach der Hornhautläsion. Behandlung mit Arovit-Bepanthensalbe. Das neugebildete Epithel weist etwa 6mal so viel Zellagen auf wie das normale Epithel der Umgebung

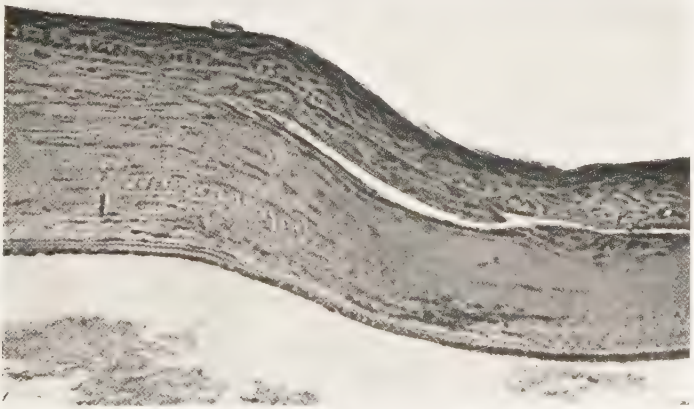


Abb. 4. Präparat vom 5. Tage nach der Hornhautläsion. Behandlung ohne Salbe. Die Zahl der neugebildeten Epithelzellen ist gegenüber der Norm etwa verdoppelt

Salben bis zu 6mal so zellreich wie das der Umgebung (Abb. 3), während das Epithel in den unbehandelten Augen nur geringfügig verdickt war (Abb. 4). Am 10. Tage hatte die Anzahl der Zellagen etwas abgenommen und das Epithel zeigte keinen Einfluß der Therapie. — Zwischen den *Stromalamellen*, die nach der Coagulation verquollen und eosinophil waren, fanden sich spärlich degenerativ veränderte Kerne der fixen Hornhautzellen; nur vor der stets unveränderten Deszemetschen Membran war noch ein schmaler Streifen normalen Parenchyms erhalten geblieben. Die oberflächlichen Schichten des nekrotischen Stromas waren von Massen polymorph-

kerniger Leukocyten und jungen Bindegewebszellen sowie von einzelnen Rundzellen durchsetzt. Zwei Tage später waren die Bindegewebszellen z. T. in Reihen angeordnet und es waren Bindegewebsfasern aufgetreten. Am 5. Tage konnte abscedierendes Stroma, in dem reichlich polymorphkernige und mononucleäre Leukocyten eingelagert waren, von verquollenen Parenchymteilen unterschieden werden, die den Zusammenhang mit der Umgebung bewahrt hatten und junge Bindegewebszellen und -fasern enthielten. In den nach 10 Tagen entnommenen Präparaten war ein Ersatzgewebe aus zahlreichen jungen Hornhautzellen und -lamellen mit einigen polymorphkernigen Leukocyten zu sehen. — Das *Endothel* färbte sich am Tage nach dem Trauma überhaupt nicht an. Am 3. Tage bestand es aus maximal 4 Lagen eng aneinander liegender, flacher Zellen mit basophilem Leib und chromatinreichem Kern, am 5. Tage waren bis zu 15 und am 10. Tage bis zu 30 solcher Zellagen vorhanden, deren innerste am 10. Tage das Aussehen normalen Endothels hatte.

Das die Brennstellen umgebende *Hornhautparenchym* war am lebenden Tier am 1. und 3. Tage nach der Coagulation rauchig getrübt. Diesem Befund lag keine histologisch faßbare Veränderung zugrunde. Die Trübung war in den mit Arovit-Bepanthensalbe behandelten Augen am geringsten und auch nach Verwendung von Salbengrundlage geringer als in den unbehandelten Partneraugen (Tabelle 2).

Am 5. und 10. Tage nach dem Trauma wurde klinisch am *Limbus* und in den *peripheren Hornhautpartien* eine oberflächliche Vascularisation beobachtet, die nach Behandlung mit Arovit-Bepanthensalbe stärker ausgebildet war als in den mit Bepanthensalbe behandelten oder ohne Salbe belassenen Augen. — *Histologisch* konnten schon am 1. Tage pericorneal Rundzelleninfiltrate festgestellt werden. Am 3. und 5. Tage waren außerdem im oberflächlichen Drittel der Hornhautperipherie Gefäßneubildungen vorhanden, die von polymorphkernigen Leukocyten umgeben waren. Am 10. Tage fehlten die perivasculären Infiltrate und die limbusnahe Rundzellenansammlung war unbedeutend.

Das lebende Versuchstier zeigte schließlich am 1. Tage eine *Iris*hyperämie, die am 3. Tage bereits gering und am 5. Tage nicht mehr nachweisbar war. — In den *histologischen Präparaten* vom 1., 3. und 5. Tage wurde schließlich eine abnehmende Blutfülle der *Ciliarfortsätze* festgestellt, die nach Behandlung mit Arovit-Bepanthensalbe bzw. Bepanthensalbe stärker ausgeprägt war als in den Partneraugen, die Salbengrundlage erhalten hatten bzw. unbehandelt geblieben waren.

1. Der Einfluß der Wirkstoffe

Durch die Coagulation wurden somit Nekrosen des Epithels, Parenchyms und Endothels der Hornhaut erzeugt. Die angewandten Medikamente ließen folgende Wirkungen erkennen:

Die *Epithelisierung* wurde auf Grund der am lebenden Versuchstier erhobenen Befunde durch Arovit-Bepanthensalbe und durch Salbengrundlage beschleunigt, während die Bepanthensalbe keinen Einfluß erkennen ließ. In den histologischen Schnitten vom 5. Tage war allerdings die Zahl der neugebildeten Zellagen bei Verwendung jeder der 3 Salben etwa in gleicher Weise vermehrt. Eine für die Arovit-Bepanthensalbe spezifische Wirkung wurde lediglich in den am 3. Tage gewonnenen Präparaten festgestellt: die Salbe förderte nämlich die Abstoßung des nekrotischen Epithels. Wie die Untersuchung der lebenden Tiere zeigte, bildete sich ferner die an den Coagulationsbereich anschließende *Parenchymtrübung* in erster Linie unter Arovit-Bepanthensalbe, aber auch

unter Salbengrundlage rascher zurück als in den mit Bepanthensalbe behandelten bzw. unbehandelten Augen.

Die Medikamente übten auch außerhalb des unmittelbar geschädigten Hornhautbezirks eine merkliche Wirkung aus. Diese bestand in einer Vascularisation der Hornhautperipherie, einer Hyperämie der Ciliarfortsätze sowie in entzündlichen Erscheinungen der Haut und Bindehaut der Lider. Die Vascularisation der *Hornhautperipherie* war bei den klinischen Untersuchungen am 5. und 10. Tage in den mit Arovit-Bepanthensalbe behandelten Augen am stärksten; die stärkste Hyperämie der *Ciliarfortsätze* fand sich in den histologischen Präparaten vom 1., 3. und 5. Tage nach Verwendung von Arovit-Bepanthensalbe oder Bepanthensalbe; schließlich zeigte sich die deutlichste Hyperämie der Haut und Bindehaut der *Lider* nach Anwendung von Arovit-Bepanthensalbe am 3. und 5. Tage, am 10. Tage wurde ein Ausfall der Lidhaare beobachtet.

Obgleich alle drei geprüften Salben der Heilung von Hornhautdefekten mehr oder minder zuträglich waren, traf dies in besonderem Maße für die Arovit-Bepanthensalbe zu. Dabei spielte möglicherweise nicht nur eine spezifische Wirkung, sondern auch eine Verbesserung der Ernährungsverhältnisse durch Erweiterung der Blutgefäße eine gewisse Rolle. Auch nach Anwendung der Bepanthensalbe war in den Ciliarfortsätzen eine hyperämisierende Wirkung zu erkennen, doch wurden die Heilungsvorgänge in der Hornhaut durch diese Salbe nicht beeinflußt.

Schließlich war bei unseren Versuchstieren nach Anwendung von Arovit eine Blepharoconjunctivitis mit Haarausfall zu beobachten, wie dies auch nach allgemeiner Überdosierung von Vitamin A gesehen wird (G. B. Bietti 1948). Die genannten Veränderungen dürften daher auf eine *lokale Vitamin-A-Hypervitaminose* zurückzuführen sein.

5. Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse unserer Versuche sprechen dafür, daß die Arovit-Bepanthensalbe die Regeneration geschädigten Hornhautepithels und -stromas zu fördern imstande ist. Diese Feststellung steht mit unseren eingangs erwähnten klinischen Beobachtungen in Einklang.

Der therapeutische Wert des Panthenols konnte allerdings in gewisser Übereinstimmung mit den eingangs erwähnten klinischen und tierexperimentellen Erfahrungen von L. Rosen (1949), G. Haselmann, K. Pulfrich und H. Haselmann (1952), K. Ullerich und G. Durchschlag (1953) und H. J. Küchle (1957) nicht sichergestellt werden. Tatsächlich hatten wir längere Zeit hindurch eine reine Arovit-Salbe in Verwendung, deren Wirksamkeit der später eingeführten Arovit-Bepanthensalbe im klinischen Gebrauch praktisch nicht nachstand. Somit dürfte dem Vitamin A bei der lokalen Behandlung von Hornhauterkrankungen eine größere Bedeutung als dem Panthenol zukommen.

Die hier neuerdings bestätigte Wirksamkeit des Vitamins A ist bereits von der Mehrzahl der in der Einleitung erwähnten Autoren festgestellt worden. Einzelne negative Ergebnisse mögen auf zu niedrige Dosierung des Wirkstoffes (J. Vanysek 1937) oder auf die Eigenart der Versuchsanordnung (K. Ullerich und G. Durchschlag 1953, H. J. Küchle 1957) zurückzuführen sein, indem nur das Hornhautepithel experimentell verletzt wurde; bei den eigenen Versuchen wurden hingegen Nekrosen des Epithels und Parenchyms gesetzt. Es wäre denkbar, daß die heilungsfördernde Wirkung des Vitamins A erst bei tiefgreifenden Hornhautläsionen sichtbar wird.

Eine Nebenwirkung des Vitamins A ist sein hyperämisierender Effekt. Die Gefäßerweiterung ist bei reparativen Prozessen zweckmäßig, in gewissen Fällen jedoch, z.B. bei einsetzender Vascularisation eines Hornhauttransplantates, unerwünscht. In solchen Fällen kann die Hyperämisierung durch lokal angewandte Vasoconstrictoren oder Glucocorticosteroide verhindert werden.

Auf Grund unserer Untersuchungen eignet sich somit von den geprüften Wirkstoffen in erster Linie das Vitamin A für die lokale Therapie verschiedener Hornhauterkrankungen. Tatsächlich bewährte sich die Arovit- bzw. Arovit-Bepanthensalbe im Rahmen der vorausgegangenen klinischen Erprobung bei der Behandlung traumatischer Hornhauttrübungen, namentlich solcher nach Staroperationen, als unterstützende Therapie bei Erosionen und verschiedenen Keratitiden, zur Vorbeugung gegen Hornhautschäden nach ausgedehnter Skleralresektion, zur Nachbehandlung bei Keratoplastik und zur Therapie mancher Fälle von trophischen und degenerativen Hornhautveränderungen.

6. Zusammenfassung

1. Durch diathermische Stichelungen erzeugte Nekrosen von Epithel und Stroma der Kaninchenhornhaut wurden vergleichsweise mit 3 Salben behandelt, von denen die erste Vitamin A und Panthenol, die zweite Panthenol allein und die dritte keinen Wirkstoff enthielt.

2. Bei Verwendung der Salbe mit Vitamin A und Panthenol heilten die Hornhautveränderungen am schnellsten ab, wobei das Vitamin A die ausschlaggebende Wirkung entfaltete, während dem Panthenol kein wesentlicher Einfluß zugeschrieben werden kann.

3. Als Nebenbefund stellt sich bei örtlichem Überangebot von Vitamin A im Tierversuch eine Blepharoconjunctivitis mit nachfolgender Alopezie der Lidhaare ein.

4. Auf Grund dieser experimentellen Ergebnisse und vorausgegangener klinischer Beobachtungen eignet sich eine 25000 IE Vitamin A/g enthaltende Augensalbe zur Therapie traumatischer (postoperativer)

Hornhauttrübungen, zur Vorbeugung gegen Hornhautschäden nach ausgedehnter Skleralresektion, zur Nachbehandlung bei Keratoplastik, als Unterstützung der üblichen Therapie bei Erosionen und verschiedenen Keratitiden sowie zur versuchsweisen Behandlung trophischer und degenerativer Hornhautveränderungen. Gegebenenfalls (z. B. nach Keratoplastik) kann die hyperämisierende Wirkung des Vitamins A durch zusätzliche lokale Anwendung von Vasoconstrictoren oder Glucocorticosteroiden aufgehoben werden.

Herrn Dr. J. Marx danke ich für die Aufnahme der Mikrophotogramme.

Literatur

Alvaro, M. E.: Beobachtungen über die Wirkung von Vitamin A in der Augenheilkunde. Zbl. ges. Ophthal. **43**, 199.

Bietti, G. B.: Les connaissances actuelles sur les vitamines dans le domaine de l'ophtalmologie. Excerpta med. (Amst.), Sect. XII **3**, 488.

Federici, E.: Die Vitamine A und D bei den Reparationsprozessen der Hornhaut. Zbl. ges. Ophthal. **39**, 345.

Haselmann, G., K. Pulfrich u. H. Haselmann: Zur Behandlung von Epithelschäden der Hornhaut. Ophthalmologica (Basel) **123**, 357—364 (1952).

Heinsius, E.: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß des Vitamin A auf die Regeneration des Hornhautepithels. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **136**, 103—118 (1937).

Kapziowskaja, R.: Über die klinischen Eigenschaften des bei äußeren Erkrankungen des Auges angewandten Karotins. Zbl. ges. Ophthal. **33**, 191.

Kentgens, S. K.: Über Vitamin A-Therapie bei Hornhauterkrankungen. Ophthalmologica (Basel) **96**, 3—14 (1938).

Küchle, H. J.: Zur Beeinflußbarkeit der Regeneration des Hornhautepithels. Samml. Abh. Augenheilk. **4**, 25—40 (1957).

Racevskij, F.: Provitamin A als entzündungswidriger Faktor bei Augenerkrankungen. Zbl. ges. Ophthal. **32**, 381.

Rosen, L.: De l'emploi de l'acide pantothenique en ophtalmologie. Ophthalmologica (Basel) 118, 940—944 (1949).

Rosenhauch, E.: Vitaminsalbe bei Augenerkrankungen. Zbl. ges. Ophthal. **43**, 199.

Ullerich, K., u. G. Durchschlag: Experimentelle Untersuchungen über den Einfluß von Medikamenten auf die Epithelregeneration der Hornhaut. Klin. Mbl. Augenheilk. **122**, 705—718 (1953).

Vanysek, J.: Bedeutung des Vitamins A bei der Regeneration von Hornhautgewebe. Zbl. ges. Ophthal. **40**, 488.

Vogt, A.: Zweiprozentige Vogansalbe bei Hornhautepitheldegeneration. Klin. Mbl. Augenheilk. **106**, 235 (1941).

Waerden, van der, B. L., und E. Nievergelt: Tafeln zum Vergleich zweier Stichproben mittels X-Test und Zeichentest. Berlin-Göttingen-Heidelberg: Springer 1956.

Dozent Dr. Wolfgang Funder,
Universitäts-Augenklinik, Graz (Österreich), Auenbruggerplatz 1

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 440—446 (1960)

Aus der Universitäts-Augenklinik Würzburg
(Direktor: Prof. Dr. W. Reichling)

Experimentelle Untersuchungen über die Wirkung von β-Strahlen auf die Aufnahme von P^{32} in die Hornhautgewebe des Kaninchens und seinen Einbau in säurelösliche Phosphorfraktionen, insbesondere Adenosintriphosphat (ATP) und Adenosindiphosphat (ADP)

Von

W. Münich

Die Anwendung von β-Strahlen zu therapeutischen Zwecken bei geeigneten, oberflächlich im Bereiche des vorderen Bulbusabschnittes gelegenen Krankheitsherden erfreut sich seit Jahren steigender Beliebtheit (Friedell u. Mitarb., Iliff, Hirsch u.a.). Bezüglich der Wirkung der β-Strahlen auf die Hornhautgewebe liegen eine Reihe von experimentellen Untersuchungen vor, aus denen unter anderem ersichtlich ist, daß große Strahlendosen (70000—100000 rep) innerhalb des ersten Gewebsmillimeters, in dem etwa 75% der Gesamtdosis absorbiert werden, wahrscheinlich durch mechanische Sprengung der Zellstruktur und der Chromosomen, sofortigen Zelltod bewirken (McDonald u. Mitarb., Hughes, Iliff, Wilson u. a.). Allgemein herrscht jedoch die Meinung vor, daß die Hornhaut relativ große β-Strahlendosen ohne äußerlich sichtbare Schädigung vertragen kann. So konnten Sallmann u. Mitarb. zeigen, daß die Kaninchenhornhaut bei Applikation von 20000 rep keine Veränderungen aufweist. Mead teilt sogar mit, daß ein Kaninchenauge eine β-Strahlendosis von 30000 r ohne Dauerschäden verträgt. Nach McDonald u. Wilder tritt an der Kaninchencornea eine Verzögerung der Wundheilung ein, wenn Dosen von mehr als 1200 rep verabfolgt werden. Die menschliche Hornhaut reagiert nach Merriam auf eine β-Bestrahlung von 5000 rep in Form einer 4—6 Wochen anhaltenden Keratitis superficialis punctata. Bei Dosen von 20000—30000 rep wurde als Spätschädigung noch 12 Jahre nach der Bestrahlung Gefäßneubildung in der menschlichen Hornhaut beobachtet.

Um zu prüfen, ob bereits relativ geringe Strahlendosen zu einer Beeinflussung des Hornhautstoffwechsels Anlaß geben können, haben wir Untersuchungen unter Verwendung von P^{32} durchgeführt. Radioaktiver Phosphor nimmt bekanntlich an den Stoffwechselvorgängen im Gewebe teil und tritt in eine rasche enzymatische Austauschreaktion mit dem Adenosintriphosphat (ATP) und anderen labilen organischen Phosphorverbindungen ein (Hevesy). Untersuchungen am Kaninchenauge haben

gezeigt, daß subconjunctival verabfolgtes P^{32}-Orthophosphat sehr schnell in die Augengewebe eindringt (Ikeda); bei experimentell erzeugter Bienengift-Keratitis sowie bei der Keratitis anaphylactica und beim Herpes corneae wurde eine Hemmung des Einbaues von P^{32} in die aus der Kaninchenhornhaut isolierten säurelöslichen Phosphorfraktionen beobachtet (Münich).

Methodik

Die Untersuchungen wurden an Kaninchen männlichen und weiblichen Geschlechtes ausgeführt. Das jeweils rechte Auge der Versuchstiere wurde mit einem Sr^{90}-Applikator (Modell SIA 4, Radiochemical Centre Amersham, Dosisleistung 1,92 rad/sec $\pm$ 20%) bestrahlt, bis die gewünschte Strahlenmenge erreicht war. Das linke, nicht bestrahlte Auge, diente zur Kontrolle. 24 Std nach der Bestrahlung erhielt jedes Tier am rechten und am linken Auge subconjunctival P^{32} in Form von Orthophosphat in physiologischer Kochsalzlösung in einer Menge verabfolgt, die einem Wert von etwa $4 \cdot 10^6$ Impulsen/min/ml Flüssigkeit entsprach. Eine Stunde später wurden die Tiere durch Nackenschlag getötet. Unmittelbar danach wurde die Hornhaut des rechten und des linken Auges excidiert und getrennt auf dem Gefriermikrotom eingefroren, nachdem vorher ein schmaler Gewebsstreifen zur Bestimmung des Trockengewichtes und des Gesamt-P-Gehaltes abgetrennt wurde. Das eingefrorene Hornhautgewebe wurde in 10—15 μ dicke Schnitte zerlegt. Die einzelnen Schnitte wurden sorgfältig gesammelt und in einer Reibschale mit dem Mörser homogenisiert. Das Homogenisat wurde in Gläschen eingebracht, die 1,2 ml vorgekühlte 5%ige Trichloressigsäure enthielten. Anschließend wurde in jedes Gläschen ein Glasstab eingebracht und 5 min lang in der Schüttelmaschine unter Eiskühlung gleichmäßig geschüttelt. Sodann wurde 2 min lang scharf zentrifugiert. Die überstehende klare Flüssigkeit (trichloressigsaurer Hornhautextrakt) wurde abgegossen und für die papierchromatographische Verarbeitung, die spätestens 30 min nach der Gewinnung des Extraktes erfolgte, im Eisschrank aufbewahrt. Die papierchromatographische Bearbeitung der trichloressigsauren Hornhautextrakte erfolgte nach dem von Fleckenstein u. Janke sowie von Gerlach, Weber u. Döring beschriebenen und von Münich modifizierten Verfahren. Aus dem trichloressigsauren Gesamtextrakt wurden 4 Phosphatfraktionen isoliert (Fraktion I: anorganischer P + Kreatin-P; Fraktion II: organischer Rest-P; Fraktion III: ATP; Fraktion IV: ADP). Die Sichtbarmachung der ATP- und ADP-haltigen Stellen auf den Chromatogrammen erfolgte nach dem Photoprintverfahren nach Markham u. Smith. Anorganisches Phosphat wurde nach der Methode von Hanes u. Isherwood sichtbar gemacht. Die phosphorhaltigen Papierareale wurden ausgeschnitten und mit je 0,1 ml Veraschungsreagens (Zusammensetzung: zwei Teile 60%ige Perchlorsäure und 3 Teile konz. Schwefelsäure) verascht. Anschließend wurde jeder Probe 7 ml Aqua dest. hinzugefügt und die Menge des in die gesamte Hornhaut und in die einzelnen Fraktionen aufgenommenen P^{32}-Phosphat mit Hilfe eines Flüssigkeitszählrohres (FZH 41) und eines Strahlungsmeßgerätes (FH 41 A) bestimmt.

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte in der Weise, daß aus den in jeder Versuchsgruppe erhaltenen Zahlenwerten das arithmetische Mittel und der zugehörige mittlere Fehler nach der Formel

$$F_m = \sqrt{\frac{\sum f^2}{n\,(n-1)}}$$

berechnet wurde, wobei f die Abweichung des Einzelwertes vom arithmetischen Mittelwert und n die Anzahl der durchgeführten Untersuchungen bedeuten. Die

Berechnung erfolgte aus den für jede Fraktion ermittelten Prozentwerten. Die Beurteilung der Signifikanz des Unterschiedes erfolgte nach der Formel

$$S = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{(F_1)^2 + (F_2)^2}}$$

wobei M_1 und M_2 die Mittelwerte der in jeder Gruppe erhaltenen Einzelresultate und F_1 und F_2 die entsprechenden mittleren Fehler der Mittelwerte bedeuten. Nach Burn soll der mit dieser Formel berechnete Zahlenwert 2,0 oder mehr betragen. Die sog. Wahrscheinlichkeit der Abweichung (P) ist in solchen Fällen meist $< 0{,}05$.

Ergebnisse und Besprechung der Ergebnisse

Von den insgesamt 18 Kaninchen, die für die Versuche Verwendung fanden, wurden 3 Gruppen zu je 6 Tieren gebildet. Die Tiere der ersten Gruppe erhielten eine einmalige Strahlendosis von 500 rep auf die Hornhaut verabfolgt. Die Ergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengefaßt.

Tabelle 1. *Prozentuale P^{32}-Aufnahme je Gramm Hornhauttrockengewicht in die gesamte Cornea und in die säurelöslichen phosphorhaltigen Fraktionen*

P^{32}-Aufnahme in die gesamte Cornea (A): Impulse je Minute in der subconjunctival verabfolgten NaCl-Lösung = 100%; P^{32}-Aufnahme in die einzelnen Fraktionen (I—IV): Fraktion I + II + III + IV = 100%. a Strahlendosis 500 rep (rechtes Auge); b Kontrolle (linkes Auge).

	A		Fraktion I		Fraktion II		Fraktion III		Fraktion IV	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Arithmetisches Mittel aus 6 Einzelmessungen	63,3	56,4	70,1	62,2	8,3	9,2	14,1	19,9	7,5	8,7
Wahrscheinlichkeit der Abweichung (P) . .	$< 0{,}05$		$< 0{,}05$		$> 0{,}05$		$< 0{,}05$		$< 0{,}05$	

Es kommt dabei zu einer Vermehrung der Aufnahme von P^{32} in die gesamte Hornhaut und in die Fraktion I. Die Aufnahme in die Fraktionen II, III und IV ist vermindert. Der bei A und den Fraktionen I, III und IV gefundene Unterschied der Werte von bestrahlter und nicht bestrahlter Hornhaut konnte statistisch gesichert werden ($P < 0{,}05$).

Bei Verabfolgung einer einmaligen Strahlendosis von 1000 rep (Tabelle 2) kommt es ebenfalls zu einer Steigerung der P^{32}-Aufnahme in die gesamte Cornea sowie in die Fraktion I. Auffällig ist die starke Verminderung des Einbaues von P^{32} in die ATP- und in die ADP-Fraktion. In allen Fraktionen war die Wahrscheinlichkeit der Abweichung < 0.05.

Wird eine Dosis von 2000 rep (wöchentlich 500 rep) innerhalb von 28 Tagen gegeben (Tabelle 3), dann ist ebenfalls eine Vermehrung des P^{32}-Einstromes in die gesamte Hornhaut sowie in die Fraktion I erkennbar. Die Hemmung des Einbaues in die ATP- sowie in die ADP-Fraktion

ist jedoch geringer als bei Verabfolgung einer einmaligen Dosis von 1000 rep. Statistisch gesichert werden konnten die für A und die für Fraktion II, III und IV erhaltenen Werte.

Tabelle 2. *Prozentuale P^{32}-Aufnahme je Gramm Hornhauttrockengewicht in die gesamte Cornea und in die säurelöslichen phosphorhaltigen Fraktionen*

P^{32}-Aufnahme in die gesamte Cornea (A): Impulse je Minute in der subconjunctival verabfolgten NaCl-Lösung = 100%; P^{32}-Aufnahme in die einzelnen Fraktionen (I—IV): Fraktion I + II + III + IV = 100%. a Strahlendosis 1000 rep (rechtes Auge); b Kontrolle (linkes Auge).

	A		Fraktion I		Fraktion II		Fraktion III		Fraktion IV	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Arithmetisches Mittel aus 6 Einzelmessungen	60,8	49,6	69,6	61,10	15,1	11,6	10,5	19,5	4,8	7,8
Wahrscheinlichkeit der Abweichung (P) . .	$<0{,}05$		$<0{,}05$		$<0{,}05$		$<0{,}05$		$<0{,}05$	

Tabelle 3. *Prozentuale P^{32}-Aufnahme je Gramm Hornhauttrockengewicht in die gesamte Cornea und in die säurelöslichen phosphorhaltigen Fraktionen*

P^{32}-Aufnahme in die gesamte Cornea (A): Impusle je Minute in der subconjunctival verabfolgten NaCl-Lösung = 100%; P^{32}-Aufnahme in die einzelnen Fraktionen (I—IV): Fraktion I + II + III + IV = 100%. a Strahlendosis 2000 rep innerhalb von 28 Tagen (wöchentlich 500 rep) (rechtes Auge); b Kontrolle (linkes Auge).

	A		Fraktion I		Fraktion II		Fraktion III		Fraktion IV	
	a	b	a	b	a	b	a	b	a	b
Arithmetisches Mittel aus 6 Einzelmessungen	62,8	53,2	65,9	61,0	12,1	10,3	14,6	19,1	7,4	9,6
Wahrscheinlichkeit der Abweichung (P) . .	$<0{,}05$		$>0{,}05$		$<0{,}05$		$<0{,}05$		$<0{,}05$	

Die in den Tabellen 1–3 niedergelegten Ergebnisse zeigen also, daß durch β-Bestrahlung des normalen Hornhautgewebes von Kaninchen mit relativ kleinen Dosen der Einbau von P^{32} in die von uns isolierten säurelöslichen Phosphatfraktionen meßbar beeinflußt wird. Auf den durch die ionisierende Strahlung ausgelösten Reiz hin strömt vermehrt P^{32} in die Hornhautgewebe ein. Der Einbau des zugeführten, in Form von Orthophosphat dargebotenen P^{32} in die Adenosintriphosphat- und Adenosindiphosphatfraktion wird jedoch gehemmt. Experimentell konnte bereits nachgewiesen werden, daß bei der Ratte Röntgenbestrahlung mit 1100 r zu einer Hemmung der Phosphataufnahme in die Milzmitochondrien führt und daß es nach einer Dosis von 700 r zu einer Behinderung des Einbaues von markiertem anorganischem Phosphat in

das Milz-ATP kommt (Pirie). Röntgenbestrahlung der Rattennetzhaut mit 1250 r führt bereits zu einer deutlichen Hemmung der Glykolyse (Pirie) und Titakelli u. Vozzi konnten zeigen, daß am Epithel der Rattenhornhaut bereits eine Strahlendosis von 100 r in den zentralen Hornhautpartien eine Hemmung der Mitosen bewirkt. Höhere Dosierungen bedingten eine Verringerung der Mitosetätigkeit, deren Ausmaß und Dauer der applizierten Dosis jeweils proportional war.

Unsere Untersuchungsergebnisse lassen erkennen, daß β-Strahlen, die ebenso wie die Röntgenstrahlen ionisierende Wirkungen ausüben, an den Hornhautgeweben zu einer vermehrten Durchlässigkeit für radioaktiv markiertes anorganisches Phosphat führen. Sie bewirken ferner eine Herabsetzung der Fähigkeit energiereicher Phosphorverbindungen, insbesondere von Adenosintriphosphat und Adenosindiphosphat, P^{32} zu binden. Diese Veränderungen werden bereits von relativ kleinen Bestrahlungsdosen ausgelöst. Günstiger als massive Einzeldosen erweisen sich auf Grund unserer Ergebnisse fraktionierte Bestrahlungen, da in den dazwischenliegenden Bestrahlungspausen offensichtlich eine Erholung des Stoffwechsels der Hornhaut stattfindet.

Zusammenfassung

In experimentellen Untersuchungen am Kaninchenauge wird gezeigt, daß durch β-Bestrahlung der Hornhaut die Aufnahme von subconjunctival verabfolgtem P^{32} in die Hornhautgewebe sowie dessen Einbau in säurelösliche Phosphorfraktionen (Fraktion I: anorganischer P + Kreatin-P; Fraktion II: organischer Rest-P; Fraktion III: ATP; Fraktion IV: ADP) meßbar beeinflußt wird. Verabfolgung einer einmaligen Strahlendosis von 500 rep bewirkt eine Vermehrung der Aufnahme von P^{32} in die gesamte Hornhaut und in die Fraktion I. Die Aufnahme in die Fraktionen II, III und IV ist vermindert. Wird eine einmalige Strahlendosis von 1000 rep verabreicht, dann kommt es ebenfalls zu einer Steigerung der P^{32}-Aufnahme in die gesamte Hornhaut sowie in die Fraktion I. Auffällig ist die starke Verminderung des Einbaues von P^{32} in die ATP- und in die ADP-Fraktion. Bei Verabfolgung einer Dosis von 2000 rep innerhalb von 28 Tagen (wöchentlich 500 rep) ist ebenfalls eine Vermehrung des P^{32}-Einstromes in die gesamte Hornhaut sowie in die Fraktion I erkennbar. Die Hemmung des Einbaues in die ATP- sowie in die ADP-Fraktion ist jedoch geringer als bei Verabfolgung einer einmaligen Dosis von 1000 rep.

Zusammenfassend wird darauf hingewiesen, daß die Hornhautgewebe nach entsprechend dosierter β-Bestrahlung eine vermehrte Durchlässigkeit für P^{32} in Form von Orthophosphat aufweisen. Die Bindungsfähigkeit von P^{32} an energiereiche Phosphorverbindungen, insbesondere Adenosintriphosphat und Adenosindiphosphat, wird herabgesetzt.

Literatur

Burn, J.: Biologische Auswertungsmethoden. Berlin: Springer 1937.

Fleckenstein, A., u. J. Janke: Papierchromatographische Trennung von ATP, ADP und anderen Phosphorverbindungen im kontrahierten und erschlafften Froschmuskel. Pflügers Arch. ges. Physiol. **258**, 177—199 (1955).

Friedell, H. L., C. I. Thomas and J. S. Krohmer: Description of an Sr^{90} Beta-ray applicator and its use on the eye. Amer. J. Roentgenol. **65**, 232—244 (1951).

Gerlach, E., E. Weber u. H. Döring: Einige neue Lösungsmittel für die Papierchromatographie von Phosphorsäureestern. Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak. **226**, 9 (1955).

Guix Melcior, J. R.: Utilización de los rayos beta en oftalmologia. Med. clin. (Barcelona) **24**, 37—40 (1955).

Guix Melcior, J. R.: Utilización de los rayos Beta en Oftalmologia. An. Med. (Barcelona) **41**, 162—168 (1955).

Hanes, F. R. S., and F. A. Isherwood: Separation of the phosphoric esters on the filter paper of chromatogramm. Nature (Lond.) **164**, 1107 (1949).

Hevesy, G. V.: Isotope als Indikatoren in der physiologischen Forschung. Docum. rheumat. Geigy **6** (1955).

Hevesy, G. V., T. Baranowski, A. J. Guthke, P. Ostern u. J. K. Parnas: Untersuchungen über die Phosphorübertragungen in der Glykolyse und Glykogenolyse. Acta Biol. exp. (Łodź) **7**, 34 (1938)

Hirsch, P.: Zur Anwendung von β-Strahlen in der Augenheilkunde. Klin. Mbl. Augenheilk. **131**, 776 (1957).

Hirsch, P.: Unsere Erfahrungen mit der β-Strahlenbehandlung von Augenkrankheiten. Klin. Mbl. Augenheilk. **132**, 576 (1958).

Hughes, W. E.: Beta radiation therapy in ophthalmology. Trans. Amer. ophthal. Soc. **50**, 469—549 (1953).

Hughes, W. E., and Ch. E. Iliff: Beta irradiation of the eye. Amer. J. Ophthal. **32**, 351 (1949).

Ikeda, I., Komi, T., Nakaji, H., Yanagida, H., Tamagusuku, S., Kawabata, Y., Kinugasa, H., Imai, H., u. H. Kawai: Ophthalmologic studies with P^{32}. First report. Distributions of radioactive phosphor in eye and in whole body. J. Osaka Cy med. Center **1**, 128 (1952).

Iliff, Ch. E.: Beta irradiation in ophthalmology. Arch. Ophthal. (Chicago) **38**, 415 441 (1947).

Mandras, G.: La bétathérapie en ophthalmologie. Arch. Ophthal. (Paris), N.S. **16**, 811—816 (1956).

Markham, R., and J. D. Smith: Chromatographic studies of nucleic acids. I. Technique for the identification and estimation of purine and pyrimidine bases, nucleosides and related substances. Biochem. J. **45**, 294 (1949).

McDonald, J. E., W. F. Hughes and V. G. Pfeiffer: Beta radiation cataracts. Arch. Ophthal. (Chicago) **53**, 248—259 (1955).

McDonald, J. E., and H. C. Wilder: The effect of beta radiation on corneal healing. Amer. J. Ophthal. **40**, 170—180 (1955).

Mead, K. W.: Beta radiation for recurrent pterygia. Trans. opthal. Soc. Aust. **16**, 101—109 (1956).

Merriam jr., G. R.: Late effects of beta radiation on the eye. Arch. Ophthal. (Chicago) **53**, 708—717 (1955).

Merriam jr., G. R.: The effects of beta radiation on the eye. Radiology **66**, 240—245 (1956).

Moore, J. I.: The role of beta-ray irradiation in antibody formation in the rabbit's cornea. Trans. Amer. ophthal. Soc. **55**, 637—661 (1958).

Münich, W.: Die Beeinflussung säurelöslicher Phosphorverbindungen, insbesondere von Adenosintriphosphat und Adenosindiphosphat in den Hornhautgeweben durch 3,5-Dioxo-1,2-diphenyl-4-n-butylpyrazolidin. Arzneimittel-Forsch. **6**, 729 (1956).

Münich, W.: Experimentelle Untersuchungen über das Verhalten säurelöslicher Phosphorverbindungen, insbesondere von Adenosintriphosphat und Adenosindiphosphat in den Hornhautgeweben. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **158**, 532—557 (1957).

Pirie, A.: The activity of enzymes and coenzymes in irradiated tissues. Ciba foundation symposium on ionizing radiations and cell metabolism, p. 38—58. Boston: Little, Brown & Co. 1956.

Sallmann, L. v., C. M. Munoz and A. Drungis: Effects of beta irradiation on the rabbit lens. Arch. Ophthal. (Chicago) **50**, 727—736 (1953).

Tittarelli, R., e R. Vozza: Influenza della irradiazione «beta» sul ciclo riproduttivo dell'epitelio corneale. Boll. Oculist **36**, 803—814 (1957).

Uemuma, Y., T. Waki, M. Miyashita, M. Hayashi, M. Matui and T. Shimazaki: Beta irradiation in ophthalmology. I. On the effect of beta irradiation in the treatment of some corneal diseases. J. clin. Ophthal. **12**, 1129—1136 mit engl. Zus.fass. (1958). [Japanisch.]

Uyemura, Y.: The effect of beta irradiation with the Sr-90 applicator on the cornea of the rabbits. I. On minimum inflammatory dose (MID Wilson). Acta Soc. ophthal. jap. **62**, 634—638 mit engl. Zus.fass. (1958). [Japanisch.]

Voutilainen, A.: Radioactive strontium in ophthalmic treatment. Acta ophthal. (Kbh.) **37**, 180—187 (1959).

Wilson, F. M.: Beta irradiation. An evaluation of a radium-D applicator for ophthalmic use. Amer. J. Ophthal. **33**, 539—548 (1950).

Wilson, F. M.: Applicators for beta irradiation of the eye. A review and comparison. Amer. J. Ophthal. **35**, 645—656 (1952).

Priv.-Doz. Dr. William Münich, Universitäts-Augenklinik Würzburg, Röntgenring 12

v. Graefes Archiv für Ophthalmologie 162, 447—454 (1960)

Aus der Clínica Alemana, Córdoba (Argentinien)
(Direktor: Prof. Dr. P. Busse Grawitz)

Orientierende Versuche über den Chemismus der Entzündungsfaktoren („Abbaufaktor") in der Tränenflüssigkeit

Von

P. Busse Grawitz

Mit 2 Textabbildungen

Der Abbaufaktor in der entzündeten Tränenflüssigkeit

Nachdem die Arbeiten von P. Grawitz[8], P. Busse Grawitz[3,4], E. G. Busse Grawitz[2], H. Pau[10–12], A. Bienengräber[1], W. Fleckner[7] und G. Lassmann[9] das Hervorgehen der leukocytären Entzündungszellen aus dem Hornhautparenchym gezeigt hatten, hat in der Folge die fortlaufende mikroskopische Beobachtung der Randkeratitis am lebenden Tier[5,6] den letzten Beweis dafür erbracht, daß die Entzündungszellen ausnahmslos in situ aus dem Hornhautgewebe entstehen.

Zu dieser Gewebemetamorphose ist eine spezifische Überernährung des Gewebes erforderlich[3,4,6]. Bei der *Rand*keratitis werden die ernährenden Substanzen vom Blutplasma, das aus den Gefäßen des Randschlingennetzes austritt, geliefert[3]. Experimentell konnte gezeigt werden, daß es aber 24 Std dauert, bis dieser Ernährungsstrom das Hornhautzentrum erreicht[4]. Würde das Zustandekommen einer Entzündung im *Zentrum* von dieser Zufuhr abhängen, so käme die wichtige Verteidigungsreaktion des Gewebes in vielen Fällen, vor allem bei Infektionen, offenbar zu spät.

Der Organismus hat deshalb für den Spezialfall der zentralen Keratitis einen anderen Weg, dem geschädigten Gewebe die spezifische Überernährung zur Verfügung zu stellen: bei jeder Hornhautverletzung tritt gleichzeitig eine Conjunctivitis ein; die entzündete Bindehaut gibt an die Tränenflüssigkeit einen Faktorenkomplex ab, der nicht nur nutritive, sondern vor allem spezifisch entzündungserregende Eigenschaften hat: er ruft in „alarmiertem" Gewebe[3,4,6] ein „Zu-Leukocyten-Werden", den von P. Grawitz entdeckten „zelligen Abbau der Gewebe" hervor und wurde deshalb „Abbaufaktor" genannt[3,4,6].

Die Wirkung des Abbaufaktors in der Tränenflüssigkeit ist leicht nachzuweisen, wenn man Stückchen von Hornhautgewebe unter die Lider bringt[6]. Die Hornhautstücke werden in den ersten 2 Std nicht wesentlich verändert; hat sich aber durch den Fremdkörperreiz eine Conjunctivitis entwickelt, so erfährt das „conjunctival

implantierte" Hornhautgewebe (außer einer Einwanderung conjunctivaler Wanderzellen) zelligen Abbau. Dieser tritt um so rascher ein und ist um so stärker, je heftiger die Bindehautentzündung ist[6].

Nach Anlegen einer aseptischen zentralen Hornhautwunde tritt ebenfalls eine Conjunctivitis ein. Sobald diese nach 5—6 Std eine gewisse Stärke erreicht hat, erfolgt ein zelliger Abbau (Entzündung) der Wundränder[6].

Wird die Wunde aber an einem Auge gesetzt, an dem bereits eine Conjunctivitis besteht oder an dem — z. B. durch Einbringen eines Fremdkörpers unter die Lider — eine zusätzlich stärkere Conjunctivitis erzeugt wird, dann tritt auch die Entzündung der Wundränder früher und in erheblich stärkerem Maße ein[6].

Der Abbaufaktor, der diese Entzündung ermöglicht, wird durch Luft zerstört. Deshalb tritt keine Entzündung ein, wenn man einen Glas- oder Metallcylinder auf den Bulbus setzt[4]. Die Tränenflüssigkeit, die sich auf dem Grunde des Cylinders ansammelt und die Hornhautwunde bedeckt, ist reich an leukocytären Wanderzellen, die von der entzündeten Conjunctiva stammen; aber der Abbaufaktor, der in der entzündeten Tränenflüssigkeit sonst reichlich vorhanden ist, wurde bei dieser Versuchsanordnung durch die Luft zerstört. Dieser Befund wurde durch zahlreiche experimentelle Beobachtungen erhärtet[4, 6].

Wenn man nach Anlegen einer Schnittwunde im Zentrum der Hornhaut die Hornhaut mit einem münzengroßen Filtrierpapier bedeckt und die Lider mit Michelschen Klammern verschließt, so tritt die Entzündung der Wundränder früher und stärker ein, weil durch den Fremdkörperreiz eine verstärkte Conjunctivitis hervorgerufen wurde[6], was gleichbedeutend mit einem früheren und vermehrten Gehalt der Tränenflüssigkeit an Abbaufaktor ist. Schaltet man aber mehrere Lagen von Filtrierpapier zwischen Hornhaut und Abbaufaktor produzierender Conjunctiva, so wird die Entzündung der Hornhautwunde mit zunehmender Zahl der Lagen schwächer und bleibt schließlich ganz aus; denn der Abbaufaktor ist sehr labil[6] und zerfällt rasch. Wenn die Zeit, die erbenötigt, um von seinem Ursprung (Bindehaut) zur Hornhautwunde zu gelangen, durch Zwischenschaltung mehrerer Lagen Filtrierpapier verlängert wird[6], gelangt wenig bzw. gar kein Wirkstoff zum verletzten Gewebe.

Möglichkeit einer experimentellen Beeinflussung des Abbaufaktors

Die Erkenntnis, daß die frühe Entzündung der Wundränder einer zentralen Hornhautwunde nur durch den in der entzündeten Tränenflüssigkeit enthaltenen Abbaufaktor erfolgt, eröffnete die Möglichkeit, diesen Abbaufaktor in situ durch physikalisch-chemische Agentien systematisch zu beeinflussen und damit seine Eigenschaften zu erforschen.

Dazu ist es nötig, zwischen Conjunctiva und Hornhautwunde einen Spaltraum zu schaffen, der sich mit entzündlicher Tränenflüssigkeit

füllt und in den dann die zu prüfenden Substanzen eingebracht werden, wobei sie sich mit der Tränenflüssigkeit kontinuierlich mischen.

Zu diesem Zweck wurden bei einer ersten Versuchsserie[6] Gipsabdrucke von Kaninchenaugen und diesen genau angepaßte, mehrfach durchlöcherte Plastikschalen von 20 mm Durchmesser hergestellt. Indem letztere mit Füßchen von 1, 2, 3 und 4 mm Höhe versehen wurden, konnten durch Aufsetzen dieser Schälchen auf den Bulbus bei verschlossenen Lidern über der Hornhaut entsprechend breite Spalträume geschaffen werden. Es stellte sich aber heraus, daß diese Spalträume zu breit waren; denn auch bei den 1 mm hohen Spalträumen traten nur ausnahmsweise und dann schwache und atypische Entzündungen der Wundränder ein, bei breiten Spalträumen niemals[6].

Dagegen erhielt man genügend konstante Entzündungen der Wundränder, wenn eine doppelte Schicht Nylonstrumpfgewebe auf die Hornhaut gelegt wurde. Nach frühestens $2^1/_2$ Std wurden in den Wundrändern einige C-Formen[3] (leukocytoide Vorstufen leukocytärer Zellen) gefunden, nach $5^1/_2$ Std waren regelmäßig sowohl diese als auch leukocytäre D-Formen[3] im Gewebe erschienen.

Auf Grund dieser Vorversuche war zu erwarten, daß es möglich sein würde, in den durch das Nylongewebe geschaffenen capillaren Spaltraum zwischen Conjunctiva und Hornhautwunde Testlösungen zu instillieren und dadurch ihre Wirkungen auf den Abbaufaktor der entzündlichen Tränenflüssigkeit zu erkennen: entzündeten sich die Wundränder, so hatte die Testlösung den Abbaufaktor nicht zerstört; blieb die Entzündung aus, so war eine Zerstörung des Abbaufaktors erfolgt.

Das Fernziel dieser Versuche ist erstens, zu erkennen, ob der Abbaufaktor speziell gegen Säuren, Alkalien, oxydierende oder reduzierende Substanzen empfindlich ist, was Rückschlüsse auf seine chemische Natur erlauben würde; zweitens, vielleicht eine Lösung zu finden, die den außerordentlich labilen Abbaufaktor stabilisiert und Versuche in vitro zu ermöglichen.

Technik

Von einem Nylonstrumpf wurden zwei kreisförmige Lagen Gewebe von 20 mm Durchmesser hergestellt und durch gemeinsamen Saum der Ränder verbunden.

An Kaninchen von etwa 1 kg Gewicht wird ein Auge luxiert, mit einer Rasierklinge ein zentraler, nicht perforierender Schnitt angelegt, das Auge in die Orbita zurückversenkt und die „Nylonmünze" so auf den Augapfel gelegt, daß sie unter die Lider, vor allem auch unter das (dritte) Nicklid zu liegen kommt.

Eine vorn abgestumpfte Kanüle Nr. 8—25 wird auf den Augapfel so über die Nylonmünze gelegt, daß ihre Öffnung über die Hornhautschnittwunde zu liegen kommt.

Die Entfernung vom äußeren Lidrand zur zentralen Hornhautwunde beträgt im Mittel 11 mm. Um ein Verrutschen der Nadel zu verhindern, wurde ein 1 cm breiter Heftpflastersteifen 11 mm von dem Nadelende entfernt um die Kanüle gelegt. Dann wurde das freie Ende der Nadel auf die Nylonmünze so gelagert, daß

der distale Rand des Heftpflasterstreifens an den äußeren Lidwinkel zu liegen kam. Die Lider wurden mit Michelschen Klammern verschlossen und der Heftpflasterstreifen zusätzlich mit der dem Auge benachbarten Haut vernäht.

Anschließend wird das zweite Auge in gleicher Weise vorbereitet.

$2^1/_2$ Std bleiben die Augen unberührt. Dann wird an jeden Nadelansatz mittels eines kurzen Gummischlauches und eines Zwischenstücks eine Spritze mit Testflüssigkeit angeschlossen, die ihren Inhalt während 2 Std gleichmäßig entleert.

Die gleichmäßige Entleerung erfolgt durch einen ad hoc konstruierten Apparat, den Abb. 1 zeigt.

Die geladenen Spritzen sind auf der Oberseite des Apparates mit der Öffnung nach vorne befestigt. Ein kleiner Elektromotor bewegt mittels geeigneter Übersetzungen eine rechteckige Platte, die auf die Stempel der Spritzen drückt und sie dabei langsam von hinten nach vorne bewegt. Diese Bewegung verläuft völlig gleichförmig und so langsam, daß der Stempel in 2 Std um etwa 6,3 cm nach vorne bewegt wird. Dabei entleeren sich aus einer 10-cm^3-Spritze etwa 9 cm^3, aus einer 20-cm^3-Spritze etwa 18 cm^3 (Abb. 2) und aus einer 100-cm^3-Spritze 40—42 cm^3.

Es kann gelegentlich beobachtet werden, daß während der Entleerung des Spritzeninhaltes die unter die Lider injizierte Flüssigkeit aus der Nase des Kaninchens heraustropft.

Nach Ablauf von 2 Std, d.h. der kritischen Zeit, in der regelmäßig eine Entzündung der Wundränder erfolgt, wird das Tier getötet, die Hornhaut entnommen und histologisch untersucht.

Zur Beurteilung der Versuche war es erforderlich, die Menge der Tränenflüssigkeit zu kennen, die während der Dauer des Experimentes abgesondert wird, d.h. wieviel cm^3 entzündliche Tränenflüssigkeit mit den 9—40 cm^3 Testflüssigkeit jeweils vermischt wurden.

Um diese Menge zu bestimmen, wurde ein etwa haselnußgroßes trockenes Wattestück, das imstande ist, die Flüssigkeit aufzusaugen, gewogen (etwa 0,25 g) Der Ductus naso-lacrymalis des zum Versuch benutzten Auges eines Kaninchens wird unterbunden, die Watte unter die Lider (auf den Bulbus) gelegt und die Lider mit Michelschen Klammern verschlossen. Nach 1 Std wird die Watte aus dem Bindehautsack entfernt und durch ein gleich schweres Stück trockener Watte ersetzt, das für die nächstfolgende Stunde unter den Lidern verbleibt, und so fort während 6 Std. Der Gewichtsunterschied der Wattestücke vor und nach dem Verweilen im Bindehautsack zeigt die Menge der abgesonderten entzündlichen Tränenflüssigkeit an. Sie betrug bei 2 Versuchstieren — während der 1. Std 0,37 g bzw. 0,38 g; während der 2. 0,40 und 0,40 g; der 3. 0,39 und 0,39 g; der 4. 0,40 und 0,40 g; der 5. 0,40 und 0,39 g; der 6. 0,38 und 0,38 g. Man kann also berechnen, daß während der Versuchsdauer von 2 Std etwa 0,80 g entzündliche Tränenflüssigkeit abgesondert wird. Diese geringe Menge wird also während der Versuchsdauer mit etwa 18 cm^3 der Testflüssigkeit vermischt, wenn — wie meist — die 20-cm^3-Spritze verwandt wird, d.h., *die entzündliche Tränenflüssigkeit wird bei diesen Versuchen etwa 22fach verdünnt.*

Die Testflüssigkeiten wurden möglichst in isotonischer Konzentration verwandt und stets mit physiologischer Kochsalzlösung verdünnt. Es wurden geprüft:

1. Substanzen vorwiegend physikalischer Wirkung; Aqua dest., Kochsalzlösungen stärkerer Konzentrationen, Alkohol, Luft, Sauerstoff, Kohlendioxyd.

2. Biologische Substanzen: Menschliches Serum, Glucose, Calcium chloratum.

3. Diverse Substanzen: Gentianaviolett, Bouillon mit lebenden Staphylokokken.

4. Eiweißfällende Substanzen: Acidum trichloraceticum, Sublimat.

5. Säuren: Acidum chlorhydricum, Acidum phosphoricum, Acidum boricum, Acidum aceticum, Acidum lacticum.

6. Alkalien: Natrium hydroxyd, Natrium bicarbonicum, Natrium citricum, Seifenlösung.

7. Oxydierende Substanzen: Wasserstoffsuperoxyd, Kalium permangan., Kalium bichromat.

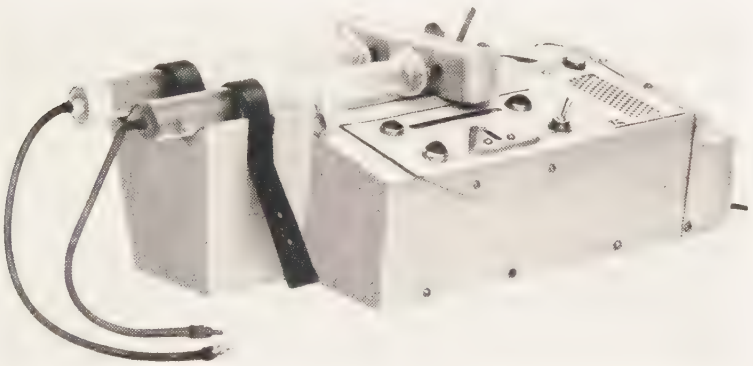


Abb. 1. Apparatur zur gleichmäßigen Entleerung von Spritzeninhalt (eine genaue Beschreibung dieses von stud. ing. PETER BUSSE GRAWITZ konstruierten Apparates soll in „Arzneimittelforschung" erfolgen)

Abb. 2. Die Apparatur während des Versuches

8. Reduzierende Substanzen: Natrium hyposulfuricum, Natrium sulfurosum, Hydrochinon, Acidum oxalycum.

Alle Versuche wurden mindestens doppelt (s. unten) ausgeführt, die Gesamtzahl der Versuche betrug 447 (bei den chemischen Substanzen im Mittel 20).

Fehlerquellen

Die Art der Versuchsanordnung bringt es mit sich, daß Fehlresultate sowohl nach der positiven als auch nach der negativen Seite auftreten können.

Wenn die Nadelöffnung nicht über der Wunde, sondern nahe dem Ductus naso-lacrymalis liegt, wird der Abbaufaktor, den die über der Wunde gelegene Conjunctiva absondert, nicht an der in Frage kommenden Stelle mit der Testflüssigkeit vermischt. Die Wundränder zeigen in solchen Fällen Entzündung, die in entsprechenden Kontrollversuchen vermißt wird. Diese Fehlresultate kamen mit zunehmender Vertrautheit mit der Technik immer seltener vor.

Schwieriger zu erklären ist es, warum gelegentlich eine Entzündung der Wundränder ausbleibt, die eigentlich hätte eintreten müssen. So waren bei Instillation von physiologischer Kochsalzlösung 20% Versager zu verzeichnen. Dieser Unsicherheitsfaktor mußte durch eine entsprechend große Zahl von Kontrollversuchen ausgeglichen werden.

Ergebnisse

Die Beimischung physiologischer Kochsalzlösung beeinträchtigte auch in Mengen von 40 cm^3 die Entzündung der Wundränder nur quantitativ; der Abbaufaktor ist also sogar gegen 50fache Verdünnung relativ unempfindlich.

Wurde der Tränenflüssigkeit destilliertes Wasser zugeführt, so trat niemals zelliger Abbau der Wundränder auf. Er trat auch nicht ein, wenn das destillierte Wasser mit der 4fachen Menge physiologischer Kochsalzlösung vermischt wurde, also bei einer Konzentration von 0,72%. Erst bei Mischungen von 1:7, also bei Verwendung einer 0,79%igen Kochsalzlösung, entzündeten sich die Wundränder: der Abbaufaktor ist also gegen Herabsetzung der physiologischen Konzentration außerordentlich sensibel.

Umgekehrt verhinderte die Beimischung stärker konzentrierter Kochsalzlösungen bis zu 1,5% die Entzündung nicht, doch bei 1,75% wurden die Ergebnisse bei einem Teil der Versuche, und bei 2%igen und höheren Konzentrationen regelmäßig negativ: der Abbaufaktor erträgt also bis zu einem gewissen Grad stärkere als die physiologischen Konzentrationen.

Vermischt man die Tränenflüssigkeit mit Glucoselösungen in physiologischer Konzentration oder Glucoselösung und physiologische Kochsalzlösung aa, so tritt eine Entzündung der Wundränder auf, nicht dagegen, wenn 9%ige Glucoselösung verwandt wird.

Chlorcalcium ergab bei einer Konzentration von 2,25% und bei 10facher Verdünnung negative, bei 100facher Verdünnung positive Ergebnisse.

Bei Verwendung menschlichen Serums trat regelmäßig Entzündung ein.

Alkohol erlaubte nur, wenn er bis zu 2,67% der physiologischen Kochsalzlösung hinzugefügt war, eine Entzündung der Wundränder; in doppelter Konzentration nicht mehr.

Wenn während der Versuchsdauer 18 oder 42 cm^3 Luft oder Sauerstoff durch die Kanüle geblasen wurden, erfolgte trotzdem Entzündung; das gleiche geschah beim Einblasen von 18 cm^3 Kohlendioxyd, das aber in Mengen von 42 cm^3 die Entzündung verhinderte.

Bouillon mit lebenden Staphylokokken verhinderte die Entzündung nur, wenn sie unverdünnt verwandt wurde. Aber schon bei Verdünnung von 1 : 6 erfolgte manchmal Entzündung und immer bei Verdünnungen von 1 : 9 in physiologischer Kochsalzlösung. Man muß berücksichtigen, daß die Staphylokokken die Conjunctiva phlogistisch besonders stark reizen und daher auch vermehrte Produktion von Abbaufaktor zur Folge haben.

Gentianviolett verhinderte in 0,1%iger Konzentration den Abbau; bei 10- und 100facher Verdünnung nicht.

7,8%ige Seifenlösung ließ die Entzündung der Wundränder erst bei Verdünnungen von 10^6 an erfolgen.

Sublimat 2,5% erlaubte bei Verdünnungen von 10^5, Trichloressigsäure 2,36% erst bei solchen von 10^6 Abbau der Wundränder

Die Verdünnungen, bei denen mit einiger Regelmäßigkeit Entzündungen auftraten, waren bei den geprüften Substanzen die folgenden:

Säuren:	Acid. chlorhidr.	0,59 % : 10^5
	Acid. phosphor.	0,712% : 10^5
	Acid. boric.	0,99 % : 10^6
	Acid. acet.	0,96 % : 10^3
	Acid. lact.	1,46 % : 10^8
Alkalien:	Natronlauge	0,581% : 10^8
	Natron bicarb.	1,36 % : 10^2
	Natr. citric.	3,97 % : 10^4
Oxydierende Substanzen:	Wasserstoffsuperoxyd	1,46 % : 10^7
	Kalium permang.	2,31 % : 10^5
	Kalium bichromat.	2,86 % : 10^7
Reduzierende Substanzen:	Natr. hiposulfuricum	4,02 % : 10^4
	Natr. sulforosum	3,37 % : 10^3
	Hydrochinon	3,19 % : 10^5
	Acid. oxal.	2,04 % : 10^4

Diese Werte zeigen übereinstimmend eine außerordentliche, überraschend hohe Empfindlichkeit des Abbaufaktors gegen alle chemisch differenten Substanzen. Die Ergebnisse lassen erkennen, daß der Abbaufaktor gegen Oxydation empfindlicher ist als gegen Reduktoren, vielleicht auch empfindlicher gegen Säuren als gegen Alkalien.

Die Entdeckung, daß die Wirksamkeit des Abbaufaktors durch starke Verdünnung mit physiologischen Lösungen nicht beeinträchtigt wird, eröffnet Möglichkeiten zu seiner Erforschung in vitro.

Zusammenfassung

Es wird eine Methode beschrieben, die in orientierender Weise erlaubt, Einblick zu gewinnen in die Natur des Faktorenkomplexes Abbaufaktor, der zur Entzündung der Gewebe unerläßlich ist.

In den Versuchen ergab sich, daß der Abbaufaktor gegen Herabsetzung der physiologischen Salzkonzentration sehr empfindlich ist, gegen eine Heraufsetzung etwas weniger.

Relativ indifferent ist der Abbaufaktor gegen Verdünnung mit physiologischer Kochsalzlösung, physiologischer Traubenzuckerlösung, Staphylokokkenaufschwemmungen und menschlichem Serum, empfindlicher gegen Alkohol, Chlorcalcium und Gentianviolett.

Außerordentlich empfindlich ist der Abbaufaktor gegen alle chemisch differenten Substanzen, stärker gegen oxydierende als gegen reduzierende und scheinbar etwas stärker gegen saure als gegen alkalische.

Literatur

[1] Bienengräber, A.: Zbl. allg. Path. path. Anat. **96**, 384 (1957).

[2] Busse Grawitz, E. G.: Experimentelle Keratitis durch Silbernitratinstillation in den Konjunktivalsack. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **156**, 207—210 (1955).

[3] Busse Grawitz, P.: Beiträge zur Physiologie der Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **155**, 238—254 (1954).

[4] Busse Grawitz, P.: Weitere Beiträge zur Physiologie der Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 459—485 (1958).

[5] Busse Grawitz, P.: Die mikroskopische Beobachtung der Kornea am lebenden Tier. Eine neue Methode für die Gewebeforschung. Wien. med. Wschr. **108**, 341—343 (1958).

[6] Busse Grawitz, P.: Der Einfluß der entzündlichen Tränenflüssigkeit auf die Keratitis. Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **160**, 388—410 (1958).

[7] Fleckner, W.: Persönliche Demonstration.

[8] Grawitz, P.: Die Lösung der Kreatitisfrage unter Anwendung der Plasmakultur. Noca Acta Leopold. **104**, 4 (1919).

[9] Lassmann, G.: Über die Entstehung der Leukocyten aus Hornhautkörperchen. Mikroskopie **13**, (1959).

[10] Pau, H.: Reaktive Zellveränderungen in Hornhaut und Netzhaut. Halle: VEB C. Marhold 1957.

[11] Pau, H.: Woher stammen die Leukocyten in der lädierten Hornhaut? Albrecht v. Graefes Arch. Ophthal. **159**, 540—559 (1958).

[12] Pau, H.: Woher stammen die in die Hornhaut einwandernden Leukocyten? Ophthalmologica (Basel) **137**, 254—269 (1959).

Prof. Dr. P. Busse Grawitz, Calle Esquiú 247, Córdoba (Argentinien)

Solan ®
AUGENTONICUM
Bei funktionellen Sehstörungen muskulärer oder nervöser Genese:
Vorzeitiger Ermüdung der Augen, Lichtscheu, Verschwimmen der in ausgeruhtem Zustand klaren Bilder, Augen- und Kopfschmerz, Brennen der Augen, Fremdkörpergefühl
Zur medikamentösen Beeinflussung der Entwicklung des grauen Altersstars
Solan Augentonicum
Guttiole zu 10 ccm
DM 1.80
(Apothekenverkauf o.U.-St.)
Literatur und Muster auf Anforderung
DR. WINZER Chemisch-pharmazeutische Fabrik KONSTANZ

Vegetativ gezeichnete Züge — überbeanspruchte, übermüdete und gequälte Augen sind der Blickfang unserer Zeit.

Das komplizierte Erscheinungsbild der vegetativen Dystonie hat sich immer ausgeprägter zu dem Begriff der „vegetativen Dystonie des Auges" ausgeweitet. So lassen sich heute bei zahlreichen Menschen Ermüdungserscheinungen des Auges bei der Naharbeit, Brennen der Augen, Verschwimmen und Flimmern vor den Augen, Lidflattern, Mückensehen und andere bedenkliche Störungen einer typischen vegetativen Dysfunktion am Auge feststellen.

AUGENTONICUM STULLN

Nachdem organische Sehfehler und Glaukomverdacht ausgeschaltet worden sind, stellt dieses Spezialpräparat in Indikation und Wirkung das neue Heilmittel vor:

Experimentelle und klinische Ergebnisse der Forschung, nach denen das Auge auf lokal applizierte spezifische Digitalis-Wirkstoffe bereits in sehr kleiner und daher völlig nebenwirkungsfreier Dosierung reagiert, eröffneten in Verbindung mit einer Aesculin-Komponente einen neuen Weg zur Behandlung dieser bisher kaum zu beeinflussenden Asthenopie, die immer mehr unter dem oben angeführten Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie des Auges auftritt.

Originalpackung 10 ccm mit Augen-Pipette

VEREINIGTE FLUSSPATGRUBEN GMBH STULLN / NABBURG OPF.
Abteilung Pharmazeutische Chemie

Der Inlandsauflage dieses Heftes liegt ein Prospekt bei von der Firma Dr. Mann, Berlin.

Verantwortlich für den Anzeigenteil: Günter Holtz, Berlin-Wilmersdorf, Heidelberger Platz 3. — Springer-Verlag Berlin · Göttingen · Heidelberg. — Druck der Universitätsdruckerei H. Stürtz AG., Würzburg. — Printed in Germany